

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

243

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice DEFRANCE

Né le 26 Août 1908, à Paris (Seine)

L'anatoxine Staphylococcique
Purifiée

(Etude expérimentale et clinique)

TRAVAIL DE L'INSTITUT PASTEUR

(Annexe de Garches)

ET DE L'HOPITAL PASTEUR

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE
PURIFIÉE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice DEFRANCE

Né le 26 Août 1908, à Paris (Seine)

L'anatoxine Staphylococcique
Purifiée

(Etude expérimentale et clinique)

TRAVAIL DE L'INSTITUT PASTEUR

(Annexe de Garches)

ET DE L'HOPITAL PASTEUR

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938



I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 CHEVASSU.
 N...
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TEBRIEN.
 MARION.
 LEVY-SOLAL
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL
 VILLARET.
 BEZANÇON.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 CROUZON.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD Henri. Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 DOGNON Physique.
 FUNCK-
 ERENTANO Pathologie chirurgicale.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL. Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale.

MM.		MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	PIEDELIEVRE..	Médecine légale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
LEVY (M ^{lle} J.) ..	Pharmacologie.	RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.	RICHEL	Physiologie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.	SANNIE	Chimie biologique.
MOLLARET	Pathologie médicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.	TROISIER	Pathologie expérimentale
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.	VIGNES	Obstétrique.
OBERLING	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale
PETIT-			
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologique
CHAILLEY-		VAUDESCAL ...	Obstétrique.
BERT	Physiologie.		

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CPABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR		VELTER	
VALLERY-			} Clinique obstétricale
RADOT			
SEZARY		ECALLE	
		METZGER ...	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de profonde affection et
de grande reconnaissance.

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER
*Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris*

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MARTIN
Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine
Président du Conseil Supérieur d'Hygiène

Hommage profondément respectueux.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RAMON
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Directeur de l'Institut Pasteur de Garches
Membre de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu me confier le sujet de
cette thèse.

Témoignage de ma profonde et très
respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Vous m'avez toujours témoigné la plus grande bienveillance, et éclairé de vos précieux conseils.

Agréez ce gage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BOCAGE
*Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Louis
et de l'Hôpital de l'Institut Pasteur*

Qui m'a constamment manifesté la plus
amicale bienveillance, et m'a guidé dans
l'élaboration de cette thèse.

Hommage de ma très respectueuse af-
fection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DELARUE

Médecin de l'Institut du Cancer

Médecin Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique à la Faculté

Qui m'a assuré son appui, et servi
d'exemple, depuis le début de mes études
de médecine.

Toute ma gratitude.

A. MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BOIVIN
Chef de Service à l'Institut Pasteur (Garches)

Témoignage de reconnaissance et hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. THIROLOIX
Médecin de l'Hôpital Foch
Médecin Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Témoignage de vive reconnaissance.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT
et de
L'HOPITAL PASTEUR

Avec ma profonde gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HARTMANN
MONSIEUR LE PROFESSEUR EDM. LEVY-SOLAL

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR A. JACQUELIN
MONSIEUR LE DOCTEUR E. RIST
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ABRAMI
MONSIEUR LE PROFESSEUR C. LIAN
MONSIEUR LE DOCTEUR J. MILHIT
MONSIEUR LE DOCTEUR M. THIBONNEAU

Je garde précieusement le souvenir de
vos conseils et de votre bienveillance.

L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

PURIFIÉE

INTRODUCTION

En 1933, DOLMAN, reprenant les travaux de BURNET, a appliqué pour la première fois l'anatoxithérapie spécifique, dans les affections à staphylocoques.

C'est donc sur une expérience de plus de quatre années, qu'est basée la valeur thérapeutique de cette anatoxine. En ce qui concerne le traitement des staphylococcies superficielles, et en particulier de la furonculose, elle n'est plus à l'heure actuelle discutée par personne.

Ce traitement s'est en effet montré, dès ses premières applications, généralement supérieur aux agents habituellement employés dans la lutte contre les manifestations externes du staphylocoque : sels d'étain, sels de cuivre, levure de bière, auto-hémothérapie, vaccins bactériens (stocks-vaccins ou auto-vaccins.)

Ces résultats n'ont cessé de s'améliorer grâce aux recherches, et aux perfectionnements apportés en particulier en France par G. RAMON, A. BOCAGE et leurs collaborateurs, dans la préparation et la posologie de l'anatoxine staphylococcique. Nous rappellerons à ce sujet, l'importance du choix du milieu de culture, et des souches de staphylocoques pour produire une bonne toxine, la nécessité d'une technique délicate pour traiter correctement cette toxine par le formol et la chaleur, et obtenir une anatoxine de haute valeur antigène.

Ces techniques, et les résultats de cette thérapeutique ont fait l'objet de plusieurs communications et de la thèse de notre ami P. MERCIER.

Cependant ce mode de traitement n'est pas toujours sans quelques inconvénients; c'est ainsi que l'on peut noter des réactions locales consistant en un placard érythémateux, induré, assez douloureux, de dimensions variables. Des réactions générales: lassitude, somnolence, parfois nausées, fièvre à 39°.

De plus certains sujets, rares sans doute, n'acquièrent, même après un traitement prolongé, qu'une faible immunité.

Etant donné le mode de préparation de l'anatoxine, qui est élaborée sur un bouillon de culture chimiquement très complexe, on pouvait se demander, si tout ou partie de ces inconvénients n'étaient pas dus à des substances étrangères coexistant avec l'antigène immunisant, qui seul intéresse le médecin.

Il convenait de trouver une méthode permettant d'augmenter la pureté et la valeur de cet antigène.

A. BOIVIN a montré à la suite de ses travaux avec L. MESROBEANU qu'on peut au moyen de l'acide trichloracétique, purifier et concentrer considérablement les toxines et anatoxines.

Ce procédé a permis de résoudre le problème.

En pratique, l'anatoxine staphylococcique purifiée a fourni des résultats satisfaisants, tant en ce qui concerne son innocuité, que pour ce qui regarde son activité thérapeutique.

★★

Après avoir rappelé ce qu'est l'anatoxine staphylococcique, et la constitution des milieux de culture les plus employés pour la préparer, nous exposerons dans ce travail :

1° Différentes tentatives qui ont été faites en vue de la purification, et de la concentration des toxines et anatoxines.

2° La technique de purification, suivant le procédé de A. BOIVIN, mise au point à l'Institut Pasteur (annexe de Garches).

3° Les résultats de l'expérimentation sur l'animal, en particulier l'étude comparative de l'immunité sérologique conférée par l'anastaphylotoxine brute, et purifiée.

4° L'application de l'anatoxine staphylococcique purifiée dans la thérapeutique humaine :

Technique du traitement.

Réactions locales, générales, et focales qu'elle détermine.

Résultats thérapeutiques obtenus après son application dans diverses staphylococcies.

5° L'intérêt que présenterait l'emploi de l'anastaphylotoxine purifiée à titre préventif dans certaines professions ou collectivités.

6° Enfin dans un dernier chapitre, nous exposerons les déductions que nous avons cru pouvoir tirer des résultats expérimentaux, et cliniques, sur le mode d'action de l'anatoxithérapie en général et le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique.

L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE, SA PREPARATION

Nous ne ferons que rappeler brièvement ici cette préparation.

L'anatoxine staphylococcique est un dérivé de la toxine élaborée dans le bouillon de culture des souches de staphylocoques sélectionnées à cet effet. Elle est obtenue d'après le principe général de préparation des anatoxines dû à G. RAMON, en soumettant le bouillon staphylococcique préalablement filtré et privé ainsi de tout germe, à l'action simultanée durant un temps convenable, d'une minime proportion de formol, et d'une chaleur modérée.

La quantité de formol à ajouter au bouillon staphylococcique filtré, pour transformer le poison qu'il renferme en anatoxine, varie, d'une part, avec le contenu de ce bouillon en substances d'origine protéique, d'autre part, avec le degré de température auquel on soumet le bouillon formolé ; elle est pour les bouillons staphylococciques préparés actuellement, de 3 cc.5 de la solution commerciale d'aldéhyde formique, par litre de bouillon. La température à laquelle est soumise la toxine formolée est comprise entre 39° et 40° et la durée du séjour à l'étuve dans ces conditions est d'une douzaine de jours.

CONTROLE DE L'INNOCUITE DE L'ANATOXINE

L'anatoxine staphylococcique ainsi obtenue ne doit renfermer aucune trace décelable du poison microbien dont elle est dérivée. Cette absence de toxine est vérifiée au moyen de deux procédés.

a) **IN VITRO** : on met le bouillon formolé et étuvé (pur et dilué) en présence de globules rouges de mouton ou de lapin ; on s'assure ainsi qu'il n'offre aucun pouvoir hémolytique.

b) **IN VIVO** : On l'injecte dans le derme de lapins choisis à cet effet ; le bouillon dont le poison a bien été transformé en son dérivé anatoxique ne doit laisser aucune trace de nécrose à l'endroit d'injection. On contrôle enfin l'absence de pouvoir léthal par injection intraveineuse chez le lapin. Avant de pratiquer le contrôle *in vivo*, on doit s'assurer au préalable, que l'animal d'épreuve ne possède pas le moindre degré d'immunité naturelle, vis-à-vis de l'intoxication staphylococcique.

LES MILIEUX DE CULTURE

Les milieux de culture employés dans la préparation de la toxine sont constitués de substances chimiquement très complexes et de nature très différente.

Un certain nombre de ces substances que l'on retrouve dans l'anastaphylotoxine brute ont été considérées comme irritantes pour l'organisme.

Nous rappellerons à ce sujet la préparation de deux des milieux de culture les plus fréquemment employés.

L'un de ces milieux, identique à celui employé pour la production de la toxine diphtérique et préparé par G. LOISEAU à l'Institut Pasteur, est constitué par le mélange de deux parties de peptone Martin à une partie de liquide de macération de viande de veau, faite à froid, (600 grammes de viande de veau pour un litre d'eau).

Le mélange est amené à un p H 7,4, puis réparti sous le volume d'un litre dans des ballons à fond plat d'une contenance de deux litres ; le contenu de chaque ballon est alors additionné de 12 gr. de tartrate de sodium. Le milieu est ensuite stérilisé à 105° pendant 45 minutes.

L'autre milieu préconisé par G. RAMON et A. BERTHELOT, est obtenu de la façon suivante : A un litre d'eau, on ajoute 500 gr. de rate de veau décapsulée et réduite en pulpe. On fait bouillir durant une heure et on passe à travers une chausse. Le liquide est ensuite additionné de peptone pepsique de viande de bœuf, à raison de 15 gr. par litre ; puis il est ajusté à température de l'ébullition à pH 7,5, au moyen d'une solution de carbonate de sodium.

Après chauffage à 100° pendant 20 minutes le bouillon est

filtré sur papier Laurent ; on l'additionne alors de tartrate de sodium à raison de 12 gr. par litre.

On voit donc que l'anatoxine staphylococcique brute, produit direct de la culture microbienne, bien que absolument privée de toute trace de toxine, comme le montrent les épreuves biologiques que nous avons exposées plus haut, et qui sont toujours appliquées, renferme outre certaines substances chimiquement inoffensives, une grande quantité de protéoses venues du milieu de culture dont l'injection sous la peau peut être irritante ; de plus au cours de la préparation de la toxine, la destruction d'un certain nombre de corps bactériens libère dans le milieu des endotoxines, considérées elles aussi comme pouvant être à l'origine de réactions.

On voit l'intérêt d'une purification, qui tout en permettant de récupérer 90/100 du principe actif, élimine 99/100 de la totalité des matières inactives, ou irritantes, dissoutes dans le bouillon anatoxique brut.

Tels sont les résultats obtenus par la méthode de A. BOIVIN, que nous exposerons plus loin.

HISTORIQUE DE LA PURIFICATION DES TOXINES ET ANATOXINES

Depuis déjà longtemps, de multiples essais ont été faits pour obtenir le principe actif des toxines brutes, puis des anatoxines, lorsque ces dernières furent découvertes.

Pour purifier ces toxines ou anatoxines, de nombreuses méthodes ont été mises en œuvre avec des résultats variables.

Ainsi ROUX et YERSIN (1889), en ajoutant à la toxine diphtérique totale, du chlorure de calcium avaient obtenu des précipités de phosphate de chaux renfermant une plus ou moins grande quantité de la toxine spécifique.

Plus récemment, G. ABT, a continué ces recherches, en perfectionnant la technique des auteurs précédents.

BRITGER et ses collaborateurs se sont servis également de divers sels métalliques, qui forment en présence du bouillon diphtérique des précipités capables d'entraîner par la suite une certaine quantité de la toxine.

Ils n'obtinrent qu'un rendement médiocre en produit purifié.

Un autre procédé de purification, basé sur le phénomène d'adsorption, a été utilisé par plusieurs auteurs.

C'est ainsi que LINDERSTROM-LANG et S. SCHMIDT emploient comme agent d'adsorption, l'hydrate d'aluminium, préparé suivant la méthode indiquée par WILSTATTER pour la purification des enzymes. Cette méthode permettant d'obtenir un hydrate d'aluminium de composition uniforme, possédant des propriétés adsorbantes constantes, faisait espérer aux auteurs des ré-

sultats meilleurs que ceux obtenus avec les sels métalliques solubles (chlorures, sulfates) employés auparavant.

Ces auteurs ont appliqué cette méthode à la toxine diphtérique.

Le précipité obtenu avec l'hydrate d'aluminium séparé par centrifugation, était après lavage, dissous dans une solution de biphosphate de soude.

Plusieurs essais furent faits, en faisant varier les proportions des éléments employés, permettant ainsi de préciser les conditions optima de cette méthode. De plus la solution biphosphatée fut, dans une des expériences, soumise à des dialyses successives, qui permirent d'éliminer une grande partie des produits azotés, et de concentrer considérablement la toxine brute; en effet, d'après ces auteurs, le produit définitif était 130 fois plus actif, que la toxine primitive au point de vue du rapport du pouvoir antigène et de la teneur en azote.

Les expérimentateurs ont constaté que, au cours de ces diverses manipulations la toxicité avait considérablement diminué; mais comme ni le pouvoir antigène, ni la fonction flocculante n'étaient altérés, ils en concluaient qu'il y avait transformation partielle de la toxine en anatoxine.

SCHMIDT reprenant cette méthode avec A. HANSEN a tenté d'améliorer les résultats en modifiant quelques détails de technique, et en combinant les propriétés adsorbantes de l'hydrate d'aluminium avec celles du charbon animal, qui permet d'obtenir des solutions incolores d'anatoxine, sans altérer aucunement le produit.

Une toute autre technique consistant en la précipitation de la toxine au moyen d'un acide, c'est-à-dire l'action des ions H à une concentration convenable a été recommandée en 1915, par GLENNY et WALPOLE, puis par WATSON et WALLACE, WATSON et LANGSTAFF, SEDALLIAN et GAUMONT, LUILLIER, SEDALLIAN et CLAVEL, KISSIN et BRONSTEIN, KOULIKOFF et SMIRNOFF, BURNET et FRELMAN.

Le principe de la méthode est le suivant : On ajoute à la

toxine brute, de l'acide chlorhydrique, ou acétique, suivant les auteurs, jusqu'à ce que le p H du mélange se trouve voisin du point isoélectrique des protéines qui supportent le principe actif spécifique. Il se forme par la suite un précipité floconneux qui après centrifugation et lavage peut être dissous dans l'eau légèrement alcaline. Le rendement de cette méthode s'est montré assez médiocre, puisque les auteurs n'obtenaient un produit purifié ne contenant environ que 50/100 de toxine par rapport au produit brut.

S. SCHMIDT et KJAER en employant le même principe mais perfectionnant la méthode dans ses détails, ont obtenu avec la toxine diphtérique à peu près les mêmes résultats. Travaillant sur l'anatoxine diphtérique ils ont obtenu un rendement de 60/100 et les anatoxines purifiées se sont montrées capables de flocculer en présence des antitoxines. Ceci démontre la stabilité supérieure des anatoxines par rapport aux toxines.

Tout récemment, LEWIS-HOLT (1936), reprenant le principe de purification et de concentration des toxines et anatoxines par précipitation au moyen de sels métalliques, a mis au point une technique de purification de l'anatoxine staphylococcique. Dans cette méthode, la précipitation est obtenue au moyen du sulfate d'ammonium à saturation.

Le précipité soumis à une dialyse est débarrassé du sulfate d'ammonium, qui passe à travers le sac de cellophane. Il suffit alors de recueillir le résidu non dialysable, qui est constitué en grande partie par l'antigène. La valeur de l'antigène est alors appréciée par la méthode de floculation.

S'inspirant des travaux de HUGUES 1932, et KNIGHT 1935, qui ont montré que le staphylocoque pouvait pousser sur un milieu semi-synthétique, l'auteur a essayé d'améliorer encore sa méthode de purification, en préparant sa toxine sur un milieu dialysé. Considérant, en effet, que les éléments nutritifs azotés du milieu, pouvaient être divisés en éléments à petites et à grandes molécules, LEWIS-HOLT utilise un milieu de culture formé des seuls éléments à petites molécules. Ces éléments, passant à travers la membrane de dialyse, sont ainsi séparés des éléments à grosse molécule.

D'après l'auteur un tel milieu se serait montré apte à la production de toxine staphylococcique. Après transformation en anatoxine, celle-ci est traitée comme l'anatoxine obtenue à partir du milieu de culture ordinaire ; c'est-à-dire précipitation par le sulfate d'ammonium et dialyse du précipité ; ce qui permet d'éliminer le reste des constituants azotés provenant du milieu initial. Il ne resterait dans le produit ainsi purifié, que quelques hydrates de carbone hydro-solubles dérivés de l'agar agar.

Les anatoxines préparées de cette manière ne se seraient pas montrées inférieures au point de vue antigène, à celles préparées sur les milieux habituels et non purifiées par le sulfate d'ammonium.

Les résultats de l'application thérapeutique de cette anatoxine n'ont pas encore été publiés.

METHODE POUR LA PURIFICATION DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PAR L'ACIDE TRICHLORACETIQUE

En 1935, A BOIVIN en collaboration avec L. MESROBEANU, a montré que l'acide trichloracétique permet de séparer aisément les endotoxines glucido-lipidiques, des protéines bactériennes. Sous l'action du réactif les endotoxines restent en solution, tandis que les protéines des corps bactériens s'insolubilisent. Etant donné qu'en maintes circonstances, les exotoxines se comportent comme des protéines, les auteurs pouvaient espérer les voir s'insolubiliser elles aussi, sous l'action de l'acide trichloracétique.

L'expérience a confirmé leur attente, l'acide trichloracétique permet de purifier aisément les exotoxines et leurs anadérivés, en les séparant à la fois des endotoxines éventuellement présentes dans les filtrats, et de l'immense majorité des substances étrangères du bouillon de culture.

PRINCIPE DE LA METHODE DE PURIFICATION

L'acide trichloracétique précipite l'anatoxine staphylococcique, comme d'ailleurs toutes les toxines et anatoxines dans la zone des pH s'étendant au-dessous de 4.

On a intérêt, cependant, à ne pas travailler à un pH trop bas pour éviter :

- 1° D'altérer le principe actif de l'anatoxine ;
- 2° De précipiter les protéines du milieu de culture.

Le pH 3,5 est apparu à l'expérience, comme étant le plus favorable.

Le précipité trichloracétique d'anatoxine est dissous à nouveau dans un alcali faible, et la solution alcaline ainsi obtenue, est soumise au contrôle biologique *in vitro* et *in vivo*, pour préciser sa richesse en principe anatoxique.

TECHNIQUE DE PURIFICATION

Dans un essai préliminaire, on cherche quel volume d'acide trichloracétique normal il faut ajouter à 10 cc. de bouillon anatoxique pour amener le pH vers 3,5, et pour provoquer l'apparition d'un fin précipité, se déposant bien par centrifugation, et laissant au-dessus de lui un liquide absolument limpide.

Le bouillon anatoxique à purifier, est alors additionné d'acide trichloracétique en quantité calculée d'après les données de l'essai préliminaire. On agite un instant, on vérifie que le pH se situe vers 3,5, et on laisse au repos pendant une dizaine de minutes. On centrifuge alors à grande vitesse, puis on écarte la totalité du liquide qui surnage le précipité. Ce précipité est de couleur légèrement jaunâtre. On le dissout aussitôt et à froid, dans un petit volume de solution alcaline, on a recours pour cela à une solution de phosphate de sodium de pH 8 au 1/5 moléculaire en acide phosphorique.

La solution alcaline ainsi obtenue est diluée au volume désiré, par adjonction de sérum physiologique.

Cette dilution peut être réglée de telle sorte que, l'anatoxine purifiée se trouve ramenée au volume initial du produit brut, ou à un volume 2 fois 5 fois, 10 fois moindre et même plus, permettant d'obtenir les anatoxines *purifiées et concentrées*, de haute valeur antigène.

RENDEMENT DE LA METHODE

Par cette méthode on peut retrouver dans le précipité trichloracétique jusqu'à 90/100 du principe actif. Malgré cela, le précipité en question ne représente en poids, qu'environ 1/100 de la totalité des matières dissoutes dans le bouillon anatoxique brut. Autrement dit, plus de 98/100 des impuretés de l'anatoxine brute se trouvent éliminées par cette méthode, sans perte importante sur le principe actif.

L'anatoxine ainsi obtenue ne peut être utilisée pour la vaccination qu'après avoir été stérilisée par filtration sur bougie L². Cette filtration s'accompagne d'une perte en anatoxine par adsorption, qui est plus ou moins importante selon les conditions d'expérience, et qui peut atteindre jusqu'à 20 ou 25/100.

UTILITÉ DU CONTROLE DE LA VALEUR ANTIGENE DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PURIFIÉE

L'anatoxique staphylococcique ainsi purifiée doit être contrôlée quant à sa valeur antigène. En effet, l'acide trichloracétique, précipitant universel des protéines n'est aucunement un réactif spécifique de l'anatoxine. Bien que le pH employé pour la précipitation anatoxique, que l'expérience a fixé aux environs de 3,5, soit très voisin du point iso-électrique des seules protéines qui supportent le principe actif spécifique, les recherches chimiques, poursuivies actuellement par A. BOIVIN sur les toxines et anatoxines purifiées, ont montré la présence de protéines banales dans les précipités trichloracétiques. Bien mieux, certaines souches bactériennes absolument non toxigènes sont susceptibles cependant de conduire à des filtrats capables de précipiter par l'acide trichloracétique ; les précipités obtenus dans ces conditions, sont constitués uniquement par des protéines banales. Il en résulte que :

1° L'obtention d'un précipité par l'acide trichloracétique ne permet aucunement de conclure à la présence d'une anatoxine dans un filtrat de culture.

2° Que seul un contrôle biologique rigoureux par flocculation et par essais sur les animaux est susceptible de renseigner sur la richesse en anatoxine des solutions résultant de la redissolution des précipités trichloracétiques dans le phosphate de sodium.

Ces remarques ont une importance pratique capitale, puisqu'elles mettent en cause la valeur thérapeutique de l'anatoxine staphylococcique purifiée.

VERIFICATION DE LA VALEUR ANTIGENIQUE DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PURIFIEE PAR LA METHODE DE FLOCCULATION

En 1922, G. RAMON, découvrait le phénomène de « flocculation » à la suite d'expériences sur les mélanges de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique. L'auteur a alors établi que, si dans une série de tubes, on mélange une toxine et du sérum antitoxique spécifique, de telle sorte que l'un des éléments restant à un même volume dans chaque tube, l'autre soit de volume croissant, la « flocculation initiale » se produit dans le tube où le mélange toxine et antitoxine se sont mutuellement et exactement saturés.

A la suite de cette remarque, il est apparu que, connaissant la valeur de l'un des deux éléments mis en présence dans la réaction de flocculation, il était facile de mesurer la valeur de l'autre. Cette méthode de dosage a permis d'apprécier de façon précise, la valeur antigène des toxines, et de leurs anadérivés.

Lorsque l'on se propose d'évaluer par la flocculation le pouvoir antigène d'une anatoxine staphylococcique purifiée, on ajoute dans des tubes contenant 5 cc. de cette anatoxine, des quantités variables d'unités antitoxiques (sous forme de dilutions d'un sérum étalon). On agite les mélanges puis on les porte à l'étuve à 45° et on note l'apparition de la flocculation initiale. La quantité d'unités antitoxiques nécessaires pour provoquer la flocculation initiale dans 1 cc. d'anatoxine, exprime en unités antigènes la valeur de l'anatoxine.

La connaissance exacte de la valeur antigène de l'anatoxine est la condition indispensable de son efficacité et de son inno-

cuité en thérapeutique. Il ne s'agit pas d'un produit dont il suffit d'injecter un certain volume. En effet, si la valeur antigène de l'anatoxine est très faible, son efficacité sera souvent nulle. Si au contraire la valeur antigène du produit est très forte, les réactions qu'il provoquera parfois chez des malades en état d'allergie spécifique, les allarmeront et les rebuteront.

Les échecs qu'ont enregistrés J. KINDEL et J. COSTELLO, CORNBLETT et RATTNER ne tiennent-ils pas pour une large part, au fait qu'ils ignoraient la valeur antigène de l'anatoxine staphylococcique qu'ils employaient ?

La teneur optima en unités antigènes par centimètre cube est facilement obtenue avec l'anatoxine staphylococcique purifiée. Il suffit de régler convenablement la dilution du précipité trichloracétique solubilisé dans le phosphate de sodium.

L'anatoxine purifiée que nous employons actuellement d'une façon courante à la consultation de l'Hôpital Pasteur, titre au minimum dix unités antigènes par centimètre cube.

EXAMENS SEROLOGIQUES PRATIQUES AU COURS DE L'APPLICATION DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PURIFIEE

TECHNIQUES ET METHODES

L'élévation du taux d'antitoxine spécifique dans le sang qui est provoquée par l'injection de l'anastaphylotoxine, a depuis longtemps été considérée par G. RAMON, A. BOCAGE et leurs collaborateurs, comme l'élément capital de l'immunité antistaphylococcique. Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur cette hypothèse qui a donné lieu à certaines controverses ; les résultats obtenus avec l'anatoxine purifiée, fournissent en effet un nouvel argument important en sa faveur.

Les dosages d'antitoxine ont donc été pratiqués le plus souvent possible d'abord chez les animaux, pour comparer la valeur immunisante du produit brut et purifié, puis chez les malades, ce qui nous a permis de vérifier le parallélisme de l'évolution clinique et sérologique.

Trois méthodes se prêtent à ces dosages.

Méthode hémolytique

On procède de la manière suivante pour le dosage hémolytique :

Dans une série de tubes à hémolyse, on introduit la quantité fixe de toxine correspondant à la dose test hémolytique (1), on

(1) La dose test hémolytique est la plus petite quantité de toxine qui, ajoutée à une unité antitoxique, est encore capable d'hémolyser une goutte de globules rouges de lapin.

a une fraction de cette dose, et des quantités décroissantes du sérum à titrer, par exemple 1 cc. — 0 cc. 5 — 0 cc. 2, 0 cc. 15. Chaque tube préalablement ramené au volume de 2 cc. est additionné d'une goutte de globules rouges de lapin, lavés trois fois et dilués au 1/3 qui sert d'indicateur de la réaction. Après agitation, les tubes sont placés pendant une heure à l'étuve à 37°. Ils sont ensuite retirés de l'étuve, et laissés une heure à la température du laboratoire. On fait alors la lecture de l'hémolyse.

Le dernier tube non hémolysé indique la valeur antitoxique du sérum en unités internationales.

EXEMPLE :

Sérum (en cc.) . .	1 cc	0,5	0,4	0,25	0,1	0,08	0,05	0,025
Toxine (dilution au 1/10 ^e)		0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Hémolyse		0	0	0	0	+	+	+
Titrage en unités antitoxiques . . .		0,1	0,2	0,25	0,4	1	1,25	2

La valeur antitoxique de ce sérum exprimée en unités internationales est comprise entre 0,4 et 1 unité par centimètre cube.

Pour obtenir une approximation plus parfaite, il suffira de renouveler l'expérience en faisant des dilutions de sérum au 1/5 au 1/6 au 1/8 au 1/10 ; si dans le tube contenant la dilution au 1/8 nous n'observons pas d'hémolyse, notre sérum titrera 0,8 unité antitoxique.

Une remarque s'impose ici : certaines espèces animales renferment dans leur sérum des hémolysines naturelles vis-à-vis des globules rouges du lapin. C'est ainsi que 50/100 des sérums de cheval et de porc, purs ou dilués au 1/2 possèdent la propriété d'hémolyser ces globules.

Cette propriété est encore plus marquée, pour les sérums de bœuf, de mouton, et de chien dont les dilutions au 1/4 au 1/5 sont encore hémolytiques. Lorsque l'on cherche l'antitoxine dans le sérum de ces animaux par la méthode hémolytique il

faut être averti de ce fait. En effet, le chauffage de ces sérums à 55° pendant vingt minutes suffit à faire disparaître les hémolysines antilapin sans altérer l'antitoxine staphylococcique.

Méthode intradermique

Basée sur l'action dermatotoxique de la toxine staphylococcique, la méthode intradermique consiste à rechercher la dose de sérum qui, ajoutée à une certaine quantité de toxine neutralise son action escarriante pour le derme du lapin. Dans ce but, on injecte dans la peau d'un lapin préalablement épilé et sous le volume de 2/10 de cc. des mélanges de sérum ou de dilutions de sérum à titrer et des quantités de toxine correspondant à la dose test cutanée (1), ou à des fractions de cette dose. La lecture des réactions est faite au bout de vingt-quatre, à quarante-huit heures.

Voici par exemple un essai effectué avec une toxine dont la dose test cutanée est de 0,025.

Titre correspondant ..	1 unité	2 unités	3 unités	4 unités
Toxine (en cc.)	0,025	0,025	0,025	0,025
Sérum (en cc.)	1/10	1/20	1/30	1/40
Réaction	»	»	»	nécrose
Titre du sérum + 3 — 4 unités.				

Méthode de flocculation

La méthode est simple : « Dans des petits tubes contenant une dose connue de toxine staphylococcique, par exemple 2 cc. de toxine ou de dilution de toxine titrant 5 unités, soit 10 unités au total, on introduit des quantités variables du sérum à titrer. On place les tubes à l'étuve à 45°. D'après le principe de

(1) La dose test cutanée est la quantité de toxine qui, mélangée à 0,01 unité antitoxique, détermine sur le lapin une nécrose légère, mais caractéristique.

la méthode, la floculation initiale indiquant le mélange dans lequel la toxine et l'antitoxine se sont mutuellement saturées, donne le titre de l'antitoxine.

Voici un schéma de titrage :

Quantité de toxine en unités antigènes	10	10	10	10	10	10	10
Volume du sérum à titrer	2,5	2	1,5	1	0,75	0,5	0,4
Titre correspondant du sérum (en unités antitoxiques)	4	5	6,6	10	13,3	20	25
Floculation initiale				(X)			

Le titre du sérum est donc 10 unités antitoxiques.

De ces trois méthodes de détermination du titre antitoxique des sérums, la méthode hémolytique est la plus employée ; elle est simple, facile et exacte ; donnant des résultats immédiats et rapides, elle doit précéder la méthode intracutanée, qui lui servira de contrôle. Elle permet ainsi d'éviter les nombreuses injections que nécessiterait le titrage par la méthode intradermique d'un sérum inconnu, en donnant une base pour les dilutions de ce sérum.

Quant à la méthode de floculation, elle ne peut être employée que pour des sérums relativement riches en antitoxine staphylococcique, titrant au moins 5 unités au centimètre cube.

LA PRODUCTION D'ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE CHEZ L'ANIMAL, PAR L'ANATOXINE PURIFIEE

La technique de purification étant mise au point, comme nous l'avons vu, il était intéressant de vérifier sur l'animal si l'immunité antitoxique provoquée par le produit purifié était satisfaisante.

G. RAMON, A. BOIVIN et R. RICHOU l'ont démontré. Au cours d'expériences préliminaires, ils ont examiné concurremment à l'aide de la méthode de floculation, la valeur antigène de l'anatoxine staphylococcique « brute » et celle de la même anatoxine après purification. Ils ont constaté que le pouvoir antigène intrinsèque de l'anastaphylotoxine purifiée, correspond sensiblement au pouvoir antigène du bouillon anatoxique brut.

Munis de ces renseignements, ils ont alors entrepris des essais comparatifs d'immunisation chez l'animal en utilisant, d'une part, l'anastaphylotoxine « brute » et, d'autre part, l'anatoxine purifiée préparée à partir de cette dernière et ramenée au même volume qu'elle.

PREMIER ESSAI : Après avoir constitué trois séries de chacune 6 lapins, dont les sérums préalablement titrés ne renfermaient pas trace d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle (moins de 0,1 unité), on injecte à cinq jours d'intervalle, aux lapins de la première série : 1 cc., 2 cc., et 4 cc. d'anatoxine brute; aux lapins de la deuxième série : 1 cc., 2 cc., et 4 cc. d'anatoxine purifiée en solution dans l'eau physiologique; aux lapins de la troisième : 1 cc., 2 cc., et 4 cc d'anatoxine purifiée en solution dans du bouillon.

Une prise de sang est effectuée chez tous les animaux 7 jours

après la dernière injection. Le dosage de l'antitoxine staphylococcique est pratiqué au moyen de la méthode hémolytique dans chaque sérum, et dans les mélanges de sérums de chaque série de lapins (moyenne). Le tableau ci-après rapporte les résultats.

TABLEAU I

Nature de l'anatoxine staphylococcique injectée	N° des lapins —	Titre en unités antitoxiques internationales —
Anatoxine témoin brute	3 - 4 - 39	22,5
	43 - 53 - 39	10
	41 - 42 - 39	8,5
	19 - 20 - 39	17,5
	7 - 8 - 39	17,5
	5 - 6 - 39	35
	Moyenne	16,5
Anatoxine précipitée et redissoute (CINa) *	34 - 36 - 39	8,5
	28 - 29 - 39	17,5
	47 - 48 - 39	12,5
	32 - 33 - 39	17,5
	37 - 38 - 39	17,5
	11 - 12 - 39	27,5
	Moyenne	16,5
Anatoxine précipitée et redissoute en bouillon.	1 - 2 - 39	22,5
	9 - 10 - 39	8,5
	51 - 52 - 39	4,5
	17 - 18 - 39	6
	39 - 40 - 39	4,5
	13 - 14 - 39	8,5
	Moyenne	9

Ces résultats montrent que la production d'antitoxine staphylococcique est la même chez les lapins ayant reçu l'anatoxine brute que chez ceux traités par l'anatoxine purifiée, en solution dans l'eau physiologique.

Par contre, cette production est nettement inférieure chez les

animaux soumis aux injections d'anatoxine purifiée véhiculée par du bouillon.

Les auteurs avaient fait une constatation analogue avec l'anatoxine diphtérique purifiée.

DEUXIÈME ESSAI : Deux séries de 5 lapins ne possédant pas d'immunité antistaphylococcique naturelle sont constituées.

Les animaux de la première série sont soumis à trois injections d'anatoxine staphylococcique brute : 1 cc., 2 cc., et 2cc. à cinq jours d'intervalle. Ceux de la seconde série reçoivent dans des conditions semblables, de l'anatoxine diluée en eau physiologique et filtrée sur bougie L³.

On pratique une saignée d'épreuve chez tous les animaux, une semaine après la dernière injection et, de même que dans le premier essai, on dose l'antitoxine staphylococcique à la fois dans chaque sérum, et dans le mélange des sérums de chacune des deux séries de lapins. Ces dosages ont fourni les résultats exposés dans le tableau ci-après.

TABLEAU II

Nature de l'anatoxine staphylococcique injectée	N° des lapins	Titre en unités antitoxiques internationales
Anatoxine brute	46 - 47 - 8	8,5
	48 - 49 - 8	8,5
	38 - 8 - 99 - 17	8,5
	56 - 57 - 8	17,5
	50 - 51 - 8	8,5
	Mélange des 5 sérums.	10
Anatoxine purifiée et filtrée	28 - 99 - 92 - 14	12,5
	30 - 31 - 99	12,5
	42 - 43 - 8	8,5
	54 - 55 - 8	20
	44 - 45 - 8	8,5
	Mélange des 5 sérums.	12

Ici encore la production d'antitoxine est donc sensiblement la même avec les deux sortes d'anastaphylotoxine « brute »

et purifiée. La légère différence en faveur de cette dernière est sans doute imputable au fait que l'aptitude des lapins à l'immunisation est variable suivant les animaux.

On peut retenir de ces essais que l'anatoxine staphylococcique purifiée à l'aide de l'acide trichloracétique est bien capable d'entraîner la production et le développement du même taux d'antitoxine spécifique chez l'animal, que l'anastaphylotoxine brute, lorsqu'elle est utilisée dans les mêmes conditions.

APPLICATION THERAPEUTIQUE DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PURIFIEE ET CONCENTREE

Munis des renseignements acquis par l'expérimentation sur les animaux, et à la suite d'essais thérapeutiques satisfaisants obtenus chez l'homme, par GERNEZ de Lille, nous avons utilisé systématiquement, sous la direction de G. RAMON et A. BOCAGE, l'anatoxine staphylococcique purifiée, à dater d'octobre 1936. Ce traitement a été appliqué aux malades de la consultation de dermatologie, et dans le service de M. René MARTIN à l'Hôpital Pasteur. Nous avons employé d'abord l'anastaphylotoxine purifiée, ramenée au même volume que l'anatoxine brute, puis l'anastaphylotoxine purifiée et concentrée deux à quatre fois, c'est-à-dire dont la substance anatoxique active obtenue par purification est mise en solution dans un volume deux ou quatre fois plus faible que celui représenté par l'anatoxine « brute » au départ.

Nous avons, en premier lieu, traité des affections staphylococciques externes, telles que : furonculose, sycosis, ecthyma, hidrosadénite, onyxis, acné pustuleuse.

Nous dirons tout de suite que nous avons systématiquement renoncé à ce traitement, dans tous les cas où l'antigénothérapie en général est contre-indiquée, tels que : insuffisance rénale, hépatique, ou cardiaque grave, les tuberculoses évolutives qu'elle qu'en soit la forme ou la localisation.

Technique du traitement

Les injections ont été faites dans le tissu cellulaire sous-cutané, de préférence au niveau de la fosse sus-épineuse, ou en-

core au-dessous de l'aisselle, au niveau des dernières côtes. Concentrée ou non, l'anatoxine purifiée; très généralement était injectée chez nos malades, aux doses optima, déterminées à la suite de multiples essais.

1 ^{re} injection (sous-cutanée)	0, cc. 1
2 ^e — — — — —	0, — 25
3 ^e — — — — —	0, — 5
4 ^e — — — — —	1, —
5 ^e — et suivantes (s'il y a lieu)	2, —

Le volume des injections a été réduit de moitié chez les enfants de moins de 7 ans.

Normalement les injections ont été espacées par des intervalles de 3 ou 4 jours. En général, ces cinq injections d'anatoxine ont suffi pour amener la guérison. Mais parfois, lorsqu'il s'agissait d'infections invétérées, il a fallu faire une ou plusieurs injections supplémentaires (2 cc.) pour atteindre le résultat recherché.

Dans certains cas, nous nous trouvions en présence de sujets chez qui nous redoutions des manifestations d'intolérance, relevant soit d'une tare organique, soit d'une hypersensibilité spécifique. Il nous a paru prudent dans ces cas, de pratiquer une « injection d'épreuve » en réduisant le volume de la première injection à 1/20^e de cc. Cette injection d'épreuve est indiquée :

1° Chez tout sujet porteur d'une tare organique évidente (néphrite, insuffisance hépatique, lésion cardio-aortique) ou atteint d'une maladie allergisante à manifestations paroxystique violente (asthme, urticaire, goutte).

2° Chez les sujets ayant eu antérieurement des réactions, locales ou générales, particulièrement violentes à la suite d'injection vaccinale d'une autre nature.

3° Enfin chez les sujets atteints depuis longtemps d'une affection staphylococcique tenace. En effet, ces malades sont plus ou moins sensibilisés par les « substances » staphylococciques; ils sont en état « d'allergie spécifique ». De ce fait, ils sont exposés à réagir plus ou moins violemment aux antigènes de mê-

me spécificité qui se trouvent dans l'anatoxine. Bien que nous ayons utilisé un produit purifié, débarrassé de 99/100 des produits dissous dans l'anatoxine brute, cette anatoxine purifiée n'en a pas moins conservé sa spécificité ; elle est capable d'entraîner des réactions de nature allergique et spécifique chez ces malades.

Cette injection d'une faible dose d'anatoxine renseigne sur le degré d'hypersensibilité du sujet, elle prépare l'organisme à l'action stimulante (de l'immunité) de la 2^e injection qui peut être pratiquée dès le lendemain, si la première injection n'a entraîné aucune réaction.

Dans les cas où une réaction s'était produite, nous avons pratiqué, après trois ou quatre jours d'intervalle, une seconde injection à la même dose que la première. Cette dose était renouvelée jusqu'à disparition ou diminution appréciable des réactions. Le traitement normal ou à demi doses, était alors commencé.

Nous devons dire que les précautions précédentes n'ont été qu'exceptionnellement mises en œuvre.

Réactions au cours du traitement

Chez les malades ayant été traités comme nous venons de l'indiquer, les réactions locales observées à la suite de l'injection d'anatoxine purifiée, sont souvent à peine appréciables. Parfois nous avons noté, immédiatement après l'injection, une zone d'érythème de faibles dimensions, disparaissant rapidement en quelques heures. La sensation de cuisson, si fréquente après l'injection sous la peau, d'anaphylotoxine ordinaire, est exceptionnellement ressentie avec l'anatoxine purifiée. Des malades ont reçu en même temps l'anatoxine ordinaire dans la fosse sus-épineuse gauche, l'anatoxine purifiée à droite. Tous ont souligné l'absence ou la bénignité des réactions avec l'anatoxine purifiée. Ce n'est que chez les sujets hypersensibilisés que nous avons constaté des réactions locales un peu vives,

mais c'est là un fait rare. Les réactions focales sont souvent nulles, à peine apparentes cliniquement, elles se traduisent parfois par une légère congestion transitoire des lésions dont l'évolution est accélérée.

Les réactions générales font habituellement défaut. Nous n'avons noté que dans un très faible pourcentage de cas, une élévation de température supérieure à 38°. Dans l'ensemble, sur 100 malades traités, 90 ne ressentent aucun malaise digne d'être relaté. Il y a donc là un avantage incontestable, de l'anatoxine staphylococcique purifiée.

EFFETS DU TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES EXTERNES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PURIFIEE

Nous avons été appelé à traiter parmi nos malades, une forte majorité de sujets atteints de furonculose ; cette affection étant la plus fréquente des manifestations externes du staphylocoque. C'est dans cette affection et dans l'impétigo, que l'anatoxithérapie nous a donné les meilleurs résultats.

EVOLUTION DU FURONCLE SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

Chez le malade traité par l'anastaphylotoxine purifiée le furoncle au début de son évolution reste le plus souvent à l'état de saillie rouge acuminée. Les symptômes inflammatoires restent localisés, puis régressent en un jour ou deux, en même temps que les signes subjectifs s'atténuent ; la douleur se calme. La température générale ne s'élève pas, et le furoncle disparaît en trois à cinq jours. Si le furoncle est arrivé à maturité, c'est-à-dire, si l'on commence à voir par transparence à son sommet, le point jaune sphacélique, le traitement accélère son évolution. Le bourbillon, formé de débris de cellules nécrosées, de leucocytes et de la colonie compacte de staphylocoques qui lui a donné naissance, tend à s'éliminer en un temps très court, un ou deux jours. Les symptômes douloureux cessent à partir de ce moment. Le bourbillon éliminé laisse une cavité qui mettra quelques jours à se combler, pendant que l'inflammation voisine s'éteindra.

Le plus souvent, dès la troisième semaine il n'apparaît plus aucun élément nouveau. La poussée de furonculose est terminée.

Chez certains malades que le traitement ne guérit pas après trois ou quatre injections, on assiste à une transformation de l'évolution du furoncle ; au lieu de donner naissance à des bourbillons durs, difficiles à éliminer, entourés d'une zone turgescence très douloureuse, il se forme de petits abcès rapidement fluctuants, à pus fluide, qui se fistulisent rapidement, ou qui se résorbent avant l'apparition de la fluctuation.

Pour illustrer l'action de l'anatoxine staphylococcique purifiée sur l'évolution de la furonculose, et de certaines staphylococcies cutanées, nous allons passer en revue quelques observations.

Autant que cela nous était possible nous avons contrôlé chez nos malades au moyen du dosage de l'antitoxine spécifique, le développement de l'immunité provoquée par l'anatoxine purifiée.

OBSERVATION N° 1.

M. M... C., mécanicien, âgé de 25 ans, vient à la consultation de dermatologie de l'Hôpital Pasteur, le 4 novembre 1936. Il se plaint de faire des poussées régulières de furunculoses, *environ tous les deux mois, depuis 1931*. Les furoncles sont localisés aux avant-bras et au cou. *Il a été traité sans succès par l'autohémothérapie, les vaccins microbiens antistaphylococciques, les sels d'étain*. Quand nous l'examinons, son état général est satisfaisant, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, il n'y a rien de particulier à signaler dans ses antécédents. Soumis au traitement par l'anatoxine purifiée, il ne signale aucune réaction à la suite des injections, qui sont indolores.

Après la seconde injection, un furoncle a avorté. Après la troisième, les autres éléments avortent, et il ne s'en forme pas de nouveaux. A la fin du traitement, il ne s'est formé aucun nouvel élément. Un dosage d'antitoxine, le 26 novembre 1936, donne : + 7 — 10. Revu le 5 avril 1937, nous constatons que la guérison s'est maintenue.

OBSERVATION N° 2

M. G... J., employé d'usine, âgé de 34 ans, se présente à la consultation en novembre 1936.

Depuis deux mois, il souffre d'une poussée de furonculose, dont les éléments sont localisés à la nuque. Un de ces éléments a été incisé à l'Hôpital Saint-Louis. L'examen général ne révèle aucune anomalie.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Dans ses antécédents on relève une première poussée de furonculose de la nuque, à l'âge de 20 ans. Une fièvre typhoïde et une blennorrhagie.

Soumis au traitement par l'anatoxine purifiée, le malade ne se plaint après l'injection d'aucune douleur immédiate, d'aucune réaction locale ou générale par la suite.

Après quatre injections, le malade est guéri.

Le taux d'antitoxine du sang est passé de une unité avant le traitement, à huit unités après.

OBSERVATION N° 3

M. H... L., employé, âgé de 57 ans, vient nous consulter en avril 1937, pour une furonculose généralisée, évoluant depuis 3 ans. *Le malade a été obligé d'interrompre son travail depuis six mois; il a été traité sans résultat par le propidon, les sels d'étain et de cuivre.*

Un séjour à la campagne a amélioré notablement le malade; mais une rechute s'est produite peu après son retour.

Quand nous l'examinons, il a de gros furoncles du dos, et des fesses qui évoluent par poussées depuis six semaines.

L'examen clinique ne révèle aucune anomalie organique, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Dans ses antécédents on relève un panaris à l'âge de 28 ans.

Traité par l'anatoxine purifiée, le malade n'a souffert d'aucune réaction locale ou générale. La guérison a été complète à la troisième injection.

Il a reçu au total 3 cc. 75 d'anatoxine purifiée.

Le titre antitoxique avant le traitement était de 1 unité 5, après le traitement de 6 unités.

Revu après trois mois, la guérison est toujours complète.

OBSERVATION N° 4

Mme C. A..., couturière, âgée de 47 ans, vient à la consultation de l'Hôpital Pasteur, le 22 novembre 1937, parce qu'elle fait une nouvelle poussée de furonculose.

Elle avait été traitée 18 mois avant par du propidon qui avait jugulé une poussée. *Après une rémission de quelques mois*, de nouveaux furoncles étaient apparus avec des orgelets. Traitée par un auto-vaccin et des injections de sulfate de cuivre, la malade n'a été encore améliorée que quelques mois.

L'examen clinique ne révèle aucune anomalie. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Soumis au traitement par l'anatoxine staphylococcique purifiée les injections sont indolores, et très bien supportées; il n'y a même pas de réaction thermique. La malade a reçu un total de 3 cc. 75.

Le titre antitoxique, qui avant le traitement était de 0 unité 75, est passé après le traitement à 8 unités 5.

La guérison était complète à la troisième injection et s'est maintenue.

OBSERVATION N° 5

M. G. M..., 37 ans, vient consulter le 28 octobre 1936 pour une furonculose de la nuque datant de 3 ans. *Traitée sans succès par : les vaccins bactériens, les sels de cuivre, d'étain, l'anatoxine staphylococcique ordinaire.*

L'examen clinique est négatif. Le malade ne signale rien de particulier dans ses antécédents. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La glycémie est de 1 gr. 06.

Un dosage d'antitoxine dans le sang donne 1 unité.

Le malade, soumis au traitement par l'anatoxine staphylococcique purifiée, a reçu 3 cc. 75.

Il a présenté dans les heures qui suivirent les injections un léger endolorissement de l'épaule; la température s'est élevée à 38°; elle s'accompagnait de lassitude passagère.

Au cours du traitement, deux nouveaux furoncles se sont formés, mais ils se résorbèrent bientôt sans avoir évolué.

Huit jours après la dernière injection la guérison était complète. Un titrage d'antitoxine a donné alors 17 unités 5.

OBSERVATION N° 6

M. G. E..., vient consulter le 19 octobre 1936 pour un sycosis de la lèvre supérieure datant de 3 ans. *Ce malade a été traité successivement et sans résultats, par des injections de propidon, de vaccins bactériens (Bruchettini), d'aulovaccins, la radiothérapie, l'épilation.*

Deux ans avant le début de ce sycosis, le malade avait présenté une blépharite staphylococcique suivie deux mois après de rhinite chronique.

Nous pratiquons un examen bactériologique du pus qui vérifie l'identité du germe, il s'agit d'un sycosis staphylococcique. L'examen somatique est négatif. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Soumis au traitement par l'anatoxine staphylococcique purifiée, le malade accuse après les injections des douleurs locales assez accentuées accompagnées d'une plaque rouge, prurigineuse, de la taille d'une petite paume de main; ces manifestations durent 24 heures environ. Il n'y a pas de réaction générale.

A la cinquième injection, l'amélioration est sensible, la suppuration est presque complètement tarie.

Trois injections supplémentaires ont amené la guérison définitive depuis novembre 1936.

Le taux antitoxique du sang était de 0 unité 75 avant le traitement, de 12 unités 5 après le traitement.

OBSERVATION N° 7

Michel B..., âgé de 7 ans, est amené à la consultation le 12 mars 1937, parce qu'il a fait depuis 15 jours plusieurs furoncles au niveau des cuisses. Cette furonculose semble relever d'une contagion familiale; sa mère et sa sœur ont fait l'une un panaris, l'autre de la furonculose. On n'apprend rien de particulier dans les antécédents de cet enfant. L'examen clinique ne révèle aucune lésion organique. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Soumis au traitement par l'anatoxine staphylococcique purifiée, l'enfant a reçu 1/10 de cc., 1/4, 1/2 et 1 cc. Les injections n'ont été accompagnées d'aucune réaction locale ou générale.

La guérison était complète à la troisième injection. Le titre antitoxique avant le traitement était de 0 unité 75, après le traitement 12 unités 5.

Revu neuf mois après la fin du traitement, la guérison s'était maintenue.

OBSERVATION N° 8

M. D. P..., menuisier, âgé de 35 ans, se présente à la consultation le 31 mai 1937. *Il est atteint depuis un an d'un impétigo récidivant de l'oreille.* Il n'a été traité que par des médications externes, lavages à l'eau d'Alibour et pommade à l'oxyde jaune de mercure.

L'examen clinique ne révèle aucune lésion organique, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La glycémie est à 1 gr. 10, le taux d'antitoxine de 1 unité 5.

Soumis au traitement par l'anatoxine purifiée, les injections sont indolores et ne sont suivies d'aucune réaction.

Le malade a reçu un total de 4 cc. d'anatoxine purifiée, la guérison était alors complète. L'immunité antitoxique étant de 8 unités 5. Revu le 9 juillet 1937, la guérison s'est maintenue.

OBSERVATION N° 9

Mme P. J..., âgée de 35 ans, dactylographe, se présente à la consultation, le 17 juin 1937. Elle est atteinte d'une hidrosadénite de l'aisselle droite. *Cette malade fait depuis trois ans des poussées successives de furonculose. Elle a été traitée par un vaccin microbien sans résultat.*

L'examen clinique est par ailleurs négatif. Les urines sont normales.

Soumise au traitement par l'anatoxine purifiée, elle accuse après les trois premières injections un endolorissement de l'épaule qui dure environ 24 heures; en même temps on constate l'existence d'une petite plaque rouge prurigineuse de la taille d'une pièce de cinq francs. Les injections suivantes ne s'accompagnent d'aucune réaction. Après la troisième injection, la suppuration était tarie. Après avoir reçu un total de 4 cc. d'anatoxine purifiée, la guérison était complète.

Le taux d'antitoxine qui était de 0 unité 75 avant le traitement, était de 8 unités après.

Le 4 octobre 1937, la malade ayant fait un petit furoncle pendant les vacances, on pratique une injection de rappel.

OBSERVATION N° 10

M. V. L..., mécanicien, âgé de 53 ans, se présente à la consultation de dermatologie de l'Hôpital Pasteur, le 10 mai 1937. *Depuis dix ans il fait, à intervalles variés, des manifestations staphylococ-*

ciques importantes : furoncles, anthrax, abcès sous-cutanés, panaris. Un panaris de la gaine du médius droit a nécessité l'amputation du doigt. Depuis un an des abcès sous-cutanés se succèdent à intervalles de deux mois environ. Actuellement il fait une nouvelle poussée de furonculose.

Ce malade semble être un hépatique; il est subictérique, la langue est saburrale, ses digestions sont difficiles, il présente des diarrhées post-prandiales. L'examen clinique ne révèle aucune autre anomalie. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La glycémie est de 1 gr: 08 0/00. Les réactions de Bordet-Wasserman, Hecht et Kahn sont négatives. Le malade est traité par l'anatoxine staphylococcique purifiée. Les injections ne sont accompagnées d'aucune réaction notable. Après avoir reçu cinq injections tous les éléments furonculeux ont disparu et le malade se sent très bien. Le taux d'anatoxine du sang est passé de +1 — 2 avant le traitement, à + 7 — 10 après. Le 4 juin 1937, un nouvel élément avorte. Revu un mois plus tard, il n'y a pas de nouvelle manifestation. Le 20 août, le malade vient consulter à nouveau. Il est atteint d'un furoncle du dos, qui malgré une injection de rappel d'anatoxine, se transforme bientôt en gros anthrax. Cet anthrax nécessite une intervention chirurgicale. Au début d'octobre un dosage d'antitoxine donne + 2 — 3.

On établit alors une médication opothérapique hépato-pancréatique. L'amélioration de l'état général est considérable. On associe à ce traitement des injections de rappel d'anatoxine purifiée espacées tous les deux mois.

Le 7 mars 1938, depuis 8 mois, ce sujet n'a fait aucune manifestation nouvelle.

Cette observation montre bien l'importance que prend, dans certains cas l'état général dans la lutte contre l'infection. Il faut alors savoir associer au traitement immunisant la médication de la déficience organique, ce qui n'est pas toujours possible.

L'observation suivante est un exemple de l'innocuité de l'anatoxine staphylococcique purifiée même chez les sujets atteints d'une tare organique importante. Il suffit de mener le traitement avec prudence.

OBSERVATION N° 11.

M S. M..., comptable, âgé de 59 ans, vient consulter le 4 octobre 1937, pour une furonculose de la nuque ayant débuté depuis plusieurs mois, *et rebelle au traitement par l'autohémothérapie, les vaccins bactériens*. Cette furonculose aurait débuté à la suite d'un érysipèle.

L'examen clinique ne décèle aucune lésion organique. Mais on constate l'existence d'une albuminurie importante. Pas de glycosurie.

Un dosage d'urée sanguine donne 0 gr. 48 par litre.

Du fait de l'albuminurie, le malade est soumis à un traitement à demi-doses d'anatoxine purifiée.

On ne note, à la suite de l'injection, aucune réaction locale; la température vespérale, le jour de l'injection atteint 37°8. Le 25 octobre 1937, il ne se forme plus de nouveaux éléments, la guérison est complète.

Le 7 février 1938 : la guérison s'est maintenue. Un dosage d'antitoxine dans le sang donne : + 7 — 10.

Cette guérison est en rapport avec l'immunité sérologique; nous avons eu cependant à traiter ici, un sujet dont le terrain est déficient, puisque l'albuminurie est persistante..

Nous allons exposer maintenant quelques observations de récidives ou d'échecs, dans diverses formes de staphylococcies externes. Ces échecs ou ces récidives, nous les avons rencontrés plus particulièrement dans certaines affections. Parmi celles-ci l'acnée pustuleuse vient en premier lieu. Lorsque nous appliquons l'anatoxithérapie, aux malades atteints de cette affection, notre intention est surtout de faire disparaître l'élément pustuleux. Très fréquemment, nous avons obtenu cette amélioration. A la suite de celle-ci dans quelques cas, on assiste à la disparition de la folliculite elle-même. Mais cette évolution si favorable est rare. C'est que, en effet, l'acné pustuleuse n'est pas une staphylococcie pure. La folliculite relève beaucoup plus des facteurs locaux et généraux, endocriniens en particulier, qui conditionnent la séborrhée, que du staphylocoque. Nous rappellerons aussi, que divers auteurs attribuent

un rôle important à certains agents infectieux autres que le staphylocoque, dans la pathogénie de l'acnée. C'est ainsi que RAMEL y voit une manifestation du bacille de Koch. D'autres auteurs ont isolé de certaines formes d'acnée des microbes divers, en particulier un staphylocoque anaérobie (SALIMBENI). On conçoit qu'après une disparition des éléments pustuleux, le retour à la purulence des folliculites soit fréquente puisqu'elles constituent de véritables portes ouvertes à la surinfection staphylococcique.

Dans les autres staphylococcies, les récidives ou les échecs, nous sont apparus comme relevant d'un terrain déficient; il s'agissait de malades atteints d'insuffisance hépatique, de troubles endocriniens, d'insuffisance rénale ou cardiaque dont les éléments de défense naturelle, en particulier la leucocytose semblaient autant atteints par la déficience générale que par l'affection staphylococcique.

On conçoit que chez de tels sujets, après une amélioration due à l'immunité antitoxique, les éléments de défense naturelle n'ayant pu profiter de cette phase pour se fortifier, et pouvoir vaincre par eux-mêmes l'infection, des récidives se produisent dès que cette immunité décroît, puis disparaît. Il a été prouvé, en effet, expérimentalement, et cliniquement, que l'immunité antitoxique conférée par le traitement anatoxique, après être passée par une phase où sa valeur est maxima, décroît plus ou moins rapidement suivant les malades.

OBSERVATION N° 12.

Mme H. C..., coiffeuse, âgée de 27 ans, vient à la consultation le 19 décembre 1936. Elle est atteinte d'acné pustuleuse, localisée au menton et dans le dos. *Cette acné a débuté il y a onze ans.*

L'examen clinique est négatif; mais cette malade a toujours été mal réglée.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Elle a été traitée sans succès par les extraits ovariens, le soufre, les sels d'étain, le sulfate de cuivre, les vaccins bactériens.

La malade est soumise au traitement par l'anatoxine.

Les deux premières injections sont accompagnées d'un placard

érythémateux de la taille d'une petite paume de main assez douloureux, la température, le soir de l'injection, atteint 38°.

Les réactions produites par les injections suivantes furent très atténuées.

Le titre antitoxique du sang était de 0 unités 75 avant le traitement, après le traitement il était de 6 unités.

On a assisté alors à une très légère amélioration, les pustules ont disparu, mais les papules restent nombreuses.

OBSERVATION N° 13

Mme C. B. J..., âgée de 58 ans, vient consulter le 25 octobre 1937 pour une eczéma numulaire du dos franchement suppuré, apparu à la suite d'une poussée de furonculose. Cette malade est légèrement dyspnéique et ses tissus paraissent infiltrés, les conjonctives sont subictériques, le visage strié de varicosités.

A l'examen du cœur, on ne trouve pas de lésions orificielles mais les bruits sont sourds.

Le foie déborde le rebord costal de trois travers de doigt et il est un peu douloureux. La tension artérielle est à 18-8. On ne relève cliniquement aucune autre anomalie. Le taux d'urée sanguine est de 0 gr. 57.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La malade, soumise à un traitement opothérapique hépatique et aux tonicardiaques est très améliorée.

Le 29 novembre 1937, l'eczéma a disparu, la malade se sent très bien.

Le 17 janvier 1938, la malade vient à nouveau consulter pour un anthrax du dos.

Avant de la soumettre au traitement anatoxique un nouveau dosage d'urée sanguine est pratiqué; il donne 0 gr. 32 par litre. La tension artérielle est de 20-9.

Le traitement par l'anatoxine purifiée est entrepris. Les injections sont très bien supportées.

Le 7 février 1938, après la deuxième injection, la malade a fait un petit abcès sous-cutané du bras gauche.

Le 14 février 1938, la malade a reçu 3 cc. 3/4 d'anatoxine, elle vient consulter à nouveau pour un gros anthrax torpide du dos. La glycémie est à 1 gr. 15.

L'urée sanguine à 0 gr. 34.

Un dosage d'antitoxine donne + 7 — 10.

Cette observation a un double intérêt, elle montre cette alternance qui est assez fréquente de manifestations eczémateuses et de furonculose. Elle fait voir aussi que malgré une immunité sérologique satisfaisante cette malade a fait une nouvelle manifestation. C'est que nous sommes ici en présence d'une maladie certainement insuffisante hépatique ; son appareil cardio-rénal n'est pas non plus absolument normal. En somme elle constitue ce que l'on a appelé un *mauvais terrain*.

Nous verrons plus loin l'importance que l'on doit réserver au terrain dans la lutte contre l'affection.

OBSERVATION N° 14

M. D. R..., commis de chantier, âgé de 70 ans, se présente à la consultation de dermatologie de l'Hôpital Pasteur, le 14 octobre 1937. Il fait depuis un an un sycosis de la barbe qui a succédé à une poussée de furonculose. Traité par un autovaccin, des pommades diverses, il n'a obtenu aucun résultat.

L'examen général ne permet de relever aucune anomalie. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Soumis au traitement par l'anatoxine purifiée, le malade ne souffre d'aucune réaction. Après six injections, le 15 novembre 1937, le sycosis persiste. Le taux d'antitoxine est cependant passé de + 1 — 3 à + 10 — 15.

On pratique alors des injections intradermiques d'anatoxine dans le placard du sycosis. Après trois injections l'amélioration est nette, la plaque s'affaisse, il y a moins de pustules. Cependant après sept injections les résultats restent incomplets et le 7 mars 1938, on est obligé de pratiquer une galvanocautérisation.

Statistique générale

Nous résumerons dans le tableau suivant les observations de 189 malades, atteints de staphylococcies cutanées que nous avons traités à la consultation de Dermatologie de l'Hôpital Pasteur du mois d'octobre 1936 au mois de novembre 1937.

NOM DU MALADE	Age du malade	AFFECTION	Nature du Traitement	Durée du traitement	QUANTITÉ d'Anatoxine reçue	RÉSULTATS CLINIQUES
M. M.	17 ans.	Furonculose ancienne (5 ans).	Anatoxine staphylococcique purifiée	3 sem.	3 cc. 75	Guérison complète.
G. L.	30 ans.	Furonculose récente.		id.	3 cc. 75	Guérison.
S. R.	16 ans.	Furonculose récente.		id.	3 cc. 75	Guérison.
P. Z.	65 ans.	Furonculose chez u diabétique.		6 sem.	7 cc. 50	Récidive. Glycémie : 1 gr. 40. Angor pectoris.
R. P.	16 ans.	Acné.		6 sem.	7 cc. 50	Moins de suppuration. Grosse fo liculite du nez.
G. J.	16 ans.	Parakératose.		3 sem.	3 cc. 75	Grosse amélioration.
J. S.	39 ans.	Furonculose du visage.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
P. C.	18 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M. G.	41 ans.	Abcès du sein.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
E. B.	67 ans.	Intertrigo + furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
B. L.	34 ans.	Abcès staphylococcique.		3 sem.	3 cc. 75	Récidive. Guérison après injectio de rappel.
M. A.	28 ans.	Onyxis.		4 sem.	5 cc. 75	Guérison complète.
C. C.	60 ans.	Furonculose.		3 sem.	5 cc. 75	Guérison.
G. V.	60 ans.	Furonculose + Hidrosa- dénite.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison qui s'est maintenue de puis 1926.
M. R.	53 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
A. S.	60 ans.	Furonculose chez un diabétique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison. Glycémie 2 gr. 70.
L. B.	28 ans.	Ecthyma.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison. Mal immunisée.
A. K.	37 ans.	Furonculose récidivante.		6 sem.	6 cc. 50	Récidive.
A. H.	61 ans.	Petit ulcère variqueux.		3 sem.	3 cc. 75	Ulcère cicatrisé. Encore prurit.
M. M.	?	Dermite très infectée.		3 sem.	3 cc.	Très améliorée.
H. L.	37 ans.	Furonculose et anthrax.		3 sem.	4 cc. 75	Guérison.
F. F.	56 ans.	Eczéma et furonculose.		4 sem.	3 cc. 75 + 1 cc.	Amélioration considérable de l'ec zéma. Plus de furonculose.
S. C.	32 ans.	Furonculose 4 ans.		4 sem.	3 cc. 75 + 1 cc.	Une récidive jugulée par injectio de rappel.
ML M	53 ans.	Furonculose et orgelet.		4 sem.	3 cc. 75 + 1 cc.	Guérison durant 1 an. Récidive e oct. 37 jugulée par injection d rappel.
H. J.	30 ans.	Furonculose (3 ans).		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
L. L.	10 ans.	Impetigo et furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
C. M.	25 ans.	Furonculose invétérée.		4 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Guérison après injection de rapp
E. B.	71 ans.	Ulcère variqueux.		3 sem.	3 cc. 75	Echec. Strepto. associé.
L. D.	57 ans.	Anthrax, furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison. Pas de récidive depuis un an.

NOM DU MALADE	Age du malade	AFFECTION	Nature du Traitement	Durée du traitement	QUANTITÉ d'Anatoxine reçue	RÉSULTATS CLINIQUES
P. N.	52 ans.	Anthrax.	Anatoxine staphylococcique purifiée	3 sem.	3 cc. 75	Id. Grosse réaction focale.
P. G.	24 ans.	Furonculose récidivante.		4 sem.	3 cc. 75+8 cc.	Récidive. Maladie de Basedow.
N. L.	5 ans.	Impetigo.		3 sem.	1 cc. 75	Guérison.
E. R.	46 ans.	Perionyxis.		3 sem.	3 cc. 75	Amélioration.
M. B.	23 ans.	Acné et folliculite.		3 sem.	3 cc. 75	En bien meilleur état.
V. K.	65 ans.	Anthrax.		3 sem.	3 cc. 75	Pas revu après la 2 ^e injection.
S. D.	27 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75+2 cc.	Récidive. Insuffisance ovarienne ?
					+ 2 cc.	
P. A.	27 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	2 cc. 75+0,25	Guérison. Forte réaction générale.
J. S.	23 ans.	Acné du visage.		6 sem.	5 cc. 75	En bien meilleur état.
H. B.	28 ans.	Furonculose saisonnière.		5 sem.	4 cc. 50	Récidive. Dysenterie amibienne. (Prof. Brûlé).'
G. D.	48 ans.	Furonculose 4 mois.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
H. D.	38 ans.	Acné.		5 sem.	4 cc. 75	Echec.
P. P.	16 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
IA C.	29 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
A. B.	67 ans.	Furonculose invétérée.		3 sem.	3 cc. 75	Récidive.
P. G.	40 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75+2 cc.	2 Récidives.
					+2 cc.	
H. D.	31 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
E. P.	47 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison, puis rechute bénigne (hystérectomie).
H. P.	43 ans.	Anthrax.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison complète.
M. R.	16 ans.	Ecthyma.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison ?
D. C.	26 ans.	Acné.		5 sem.	5 cc. 75	Amélioration légère.
C. C.	7 ans.	Furonculose récidivante.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
S. H.	35 ans.	Furonculose (60 en 2 ans)		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
G. M.	52 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison complète.
P. V.	8 ans.	Impetigo.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
L. I.	40 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison durant 1 an. Récidive décembre 37.'
L. Y.	62 ans.	Furonculose.		4 sem.	3 cc. 50 ?	Guérison.
R. S.	25 ans.	Acné discrète.		6 sem.	8 cc.	Guérison absolue jusqu'en janvier 1938.
G. G.	61 ans.	Mammite.		4 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M. D.	60 ans.	Onyxis.		3 sem.	3 cc. 75	Echec.
A.	?	Acné pustuleuse.		3 sem.	3 cc. 75	Pas revue.
V. L.	7 ans.	Ostéite du front.		4 sem.	2 cc. 50	Moins de suppuration.
C. M.	41 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. + 2 cc.	Echec partiel. Récidive 4 mois après fin traitement.

NOM DU MALADE	Age du malade	AFFECTION	Nature du Traitement	Durée du traitement	QUANTITÉ d'Anatoxine reçue	RÉSULTATS CLINIQUES
E. H.	34 ans.	Furonculose.	Anatoxine staphylococcique purifiée	2 sem.	1 cc. 75	Hémorragies intestinales.
R. M.	19 ans.	Pyodermite.		4 sem.	3 cc.	Guérison.
R. T.	21 ans.	Acné.		4 sem.	3 cc. 75	Amélioration.
M. R.	36 ans.	Furonculose.		4 sem.	3 cc. 75	Guérison. Pas revue.
L. G.	37 ans.	Eczéma.		3 sem.	3 cc.	Echec.
G. V.	42 ans.	Furonculose récidivante.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison durant 4 mois. Récidive.
S. L.	36 ans.	Acné pustuleuse.		6 sem.	8 cc. 50	Echec.
J. G.	30 ans.	Furonculose.		6 sem.	6 cc. 75	Récidive. Mal immunisée.
M. T.	?	Furonculose tenace.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Guérison.
Z. G.	50 ans.	Furonculose de l'aile nez.		3 sem.	3 cc. 75	Va bien.
L. M.	32 ans.	Furonculose.		6 sem.	4 cc. 25	Quelques folliculites. Pas de gros furoncles.
E. B.	63 ans.	Furonculose récidivante.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Guérison 8 mois. Récidive nov. 3.
M. M.	39 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
S. G.	29 ans.	Furonculose acné.		6 sem.	9 cc. 75	Echec.
L. G.	51 ans.	Furonculose invétérée.		3 sem.	4 cc. 50 + 2 cc.	Va bien.
H. H.	5 ans.	Furonculose onyxis.		4 sem.	3 cc. 75	Grosse amélioration.
A. O.	24 ans.	Acné pustuleuse.		6 sem.	9 cc. 50	Amélioration persistante.
G. R.	26 ans.	Furonculose.		5 sem.	5 cc. 75	Guérison complète.
I. S.	53 ans.	Onyxis.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
E. A.	60 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison complète.
C. K.	27 ans.	Sycosis barbe.		2 sem.	3 cc.	Pas revu.
R. P.	8 ans.	Pyodermite.		3 sem.	2 cc. 75	Guérison.
G. D.	?	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
P. R.	16 ans.	Abcès tubéreux.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Guérison.
C. B.	44 ans.	Furonculose + eczéma.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Furonculose guérie complètement.
A. C.	21 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M. D.	49 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
E. B.	25 ans.	Pyodermite barbe.		8 sem.	12 cc.	Récidive. Guéri par intra-dermique réaction.
M. R.	9 ans.	Furonculose.		2 sem.	0 cc. 75	Guérison. Grosses réactions locales et générales.
B. G.	49 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison après menace.
L. L.	43 ans.	Furonculose (6 ans).		3 sem.	3 cc. 75	Id.
A. S.	46 ans.	Furonculose généralisée.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison passagère (5 mois).
A. J.	38 ans.	Furonculose oreille.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
A. R.	34 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M. F.	40 ans.	Furonculose.		3 sem.	2 cc. 25	Guérison.
G. D.	35 ans.	Folliculite furunculose.		2 sem.	0 cc. 75	Pas revu.
M. P.	15 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.

NOM DU MALADE	Age du malade	AFFECTION	Nature du Traitement	Durée du traitement	QUANTITÉ d'Anatoxine reçue	RÉSULTATS CLINIQUES
W.	47 ans.	Furonculose.	Anatoxine staphylococcique purifiée	3 sem.	3 cc. 75	Id.
C.	38 ans.	Eczéma.		4 sem.	5 cc. 75	Récidive.
C.	8 ans.	Furonculose (4 ans).		3 sem.	2 cc. 75	Guérison complète.
R.	?	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Pas de nouveaux éléments.
P.	25 ans.	Hidrosadénite.		3 sem.	3 cc. 75	Guéri.
B.	22 ans.	Acné.		1 sem.	0 cc. 75	Va mieux. Crise asthme.
C.	2 ans.	Pyodermite, furonculose.		3 sem.	2 cc. 75	Guérison ?
G.	51 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M.	5 ans.	Furonculose.		2 sem.	1 cc. 75	Va très bien.
E.	33 ans.	Furonculose, 2 ans.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
V.	27 ans.	Acné pustuleuse.		6 sem.	9 cc. 75	Echec.
B.	31 ans.	Furonculose récidivante.		3 sem.	3 cc. 75	Plus de furoncles.
G.	17 ans.	Pyodermite.		— ?	— ?	Guérie.
I. B.	31 ans.	Furonculose.		6 sem.	9 cc. 75	Amélioration.
M.	?	Impetigo.		3 sem.	3 cc. 75	Pas de nouveaux éléments.
H.	60 ans.	Furonculose diabétique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
I. D.	56 ans.	Furonculose saisonnière.		3 sem.	3 cc. 75	Très bon état.
J.	45 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison complète.
N.	63 ans.	Furonculose folliculite.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Bon état.
H.	57 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Va bien.
D.	45 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
H.	40 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Va bien.
D.	39 ans.	Urétrite staphylococcique		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Amélioration ? ?
G.	31 ans.	Furonculose. 1 an.		3 sem.	3 cc. 75	Plus de furonculose. Hidrosadénite (ε).
C.	46 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
L.	54 ans.	Abscès + furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
I. R.	15 ans.	Acné banale.		6 sem.	8 cc. 75	Légère amélioration. Encore quelques folliculites.
P.	17 ans.	Pyodermite.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
B.	42 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
D.	26 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
G.	26 ans.	Furonculose chronique.		id.	id.	Id.
V.	25 ans.	Furonculose acné.		id.	id.	Guéri. Vives réactions avec 1/4 de cc.
P.	46 ans.	Discrete dermite.		id.	id.	Va beaucoup mieux.
W.	27 ans.	Impetigo.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
C.	38 ans.	Acné.		3 sem.	3 cc. 75	Amélioration très marquée.
M.	17 ans.	Furonculose acné.		6 sem.	9 cc. 75	Va bien.
A.	19 ans.	Furonculose, 2 ans.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.

NOM DU MALADE	Age du malade	AFFECTION	Nature du Traitement	Durée du traitement	QUANTITÉ d'Anatoxine reçue	RÉSULTATS CLINIQUES
Y. C.	37 ans.	Furonculose invétérée.	Anatoxine staphylococcique purifiée	3 sem.	3 cc. 75	Id.
J. M.	19 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
H. B.	19 ans.	Furonculose récente.		id.	id.	Id.
L. V.	52 ans.	Furonculose tenace.		id.	id. + 2 cc.	Guérison de quelques mois. Ré- diver au cours été 37.
M. M.	51 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
J. C.	49 ans.	Eczéma infecté		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M. V.	42 ans.	Ulcère jambe.		3 sem.	3 cc. 75	L'amélioration continue.
M. M.	40 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Récidive.
D. F.	50 ans.	Pyodermite.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
C. R.	38 ans.	Furonculose récente.		id.	id.	Id.
M. R.	32 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
M. M.	56 ans.	Furonculose anthrax.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
J. P.	52 ans.	Furonculose (3 ans).		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Guérison. Légère récidence sa- bourbillon.
P. M.	40 ans.	Furonculose.		id.	id.	Un nouveau furoncle a avorté. Gu- rison.
C. R.	32 ans.	Acné pustuleuse.		id.	id.	Pas d'amélioration.
R. B.	11 ans.	Onyxis.		id.	id.	Guérison.
F. A.	22 ans.	Acné.		6 sem.	9 cc. 75	Moins de pustules.
R. S.	27 ans.	Acné pustuleuse.		id.	id.	Echec.
G. P.	32 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
R. M.	23 ans.	Acné pustuleuse.		6 sem.	7 cc. 75	Légère amélioration.
Y. P.	33 ans.	Furonculose hidrosadé- nite.		3 sem.	3 cc. 75	Va beaucoup mieux.
F. M.	34 ans.	Furonculose sein.		3 sem.	2 cc. 75	Guérison complète.
P. B.	10 ans.	Folliculites.		id.	id.	Id.
J. L.	44 ans.	Furonculose de 7 ans.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
G. B.	37 ans.	Eczéma infecté.		3 sem.	3 cc. 75	Grosse amélioration.
M. P.	48 ans.	Furonculose récente.		3 sem.	3 cc. 75 + 2	Récidive.
G. J.	14 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75 + 2 cc.	Guérison.
C. R.	4 ans.	Furonculose récente.		2 sem.	1 cc. 75	Id.
M. B.	56 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
L. G.	27 ans.	Furonculose chronique.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
S. J.	16 ans.	Id. (3 ans).		3 sem.	3 cc. 75	Id.
M. M.	44 ans.	Furonculose 2 ans.		id.	id.	Id.
R. P.	34 ans.	Adénite staphylococcique		6 sem.	2 cc. 75	Va mieux.
C. G.	18 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guéri. Diabétique.
M. P.	44 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.

NOM DU MALADE	Age du malade	AFFECTION	Nature du Traitement	Durée du traitement	QUANTITÉ d'Anatoxine reçue	RÉSULTATS CLINIQUES
M.	34 ans.	Hidrosadétérite.	Anatoxine staphylococcique purifiée	3 sem.	3 cc. 75+2 cc.	Guérison momentanée. Récidive 2 mois.
D.	70 ans.	Sycosis.		6 sem.	»	Amélioration notable.
R.	47 ans.	Furonculose anthrax.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
L.	64 ans.	Panaris anthrax.		id.	id.	Récidive.
G.	54 ans.	Furonculose récidivante.		3 sem.	3 cc. 75	Plus de furoncles.
H.	34 ans.	Acné.		6 sem.	5 cc. 75	Pas d'amélioration.
R.	30 ans.	Furonculose.		3 sem.	3 cc. 75	Récidive.
L.	16 ans.	Furonculose chronique.		id.	id.	Guérison.
B.	28 ans.	Acné.		7 sem.	11 cc. 1/2	Va beaucoup mieux.
G.	31 ans.	Furonculose + acné.		3 sem.	3 cc. 75	Plus de furoncles.
P.	36 ans.	Furonculose récente.		4 sem.	6 cc. 50	Pas de furonculose. Fines follicules.
D.	23 ans.	Furonculose, abcès, anthrax.		3 sem.	3 cc. 75	Guérison.
C.	?	Furoncle de l'annulaire.		id.	id.	Amélioration.
L.	57 ans.	Abcès face antérieure jambe gauche.		4 sem.	6 cc. 50	Guérison.
M.	36 ans.	Furonculose invétérée.		3 sem.	3 cc. 75	Id.
C.	?	Onyxis.		id.	id.	Id.
B.	37 ans.	Sycosis.		id.	6 cc. 75	Guérison.

Nous avons pu contrôler chez un grand nombre de nos malades, le développement de l'immunité antitoxique sous l'influence du traitement. Cette immunité est en général élevée puisque le taux antitoxique moyen du sérum de ces malades est légèrement supérieur à 10 unités, après le traitement.

Nous rappellerons à ce sujet que le taux antitoxique moyen du sérum des malades traités il y a 3 ans par l'anatoxine brute atteignait à peine 3 unités.

Dans presque tous les cas, nous avons pu constater le parallélisme entre l'acquisition de l'immunité antitoxique et l'évolution favorable des lésions. Cependant nous avons pu enregistrer quelques exceptions, nous verrons plus loin comment nous avons cru pouvoir les interpréter.

Chez certains de ces malades après une guérison de quelques mois nous avons vu survenir des récides, il nous a suffi alors de pratiquer une ou deux injections de rappel pour les juguler rapidement.

La statistique suivante témoigne des résultats que nous avons obtenus d'octobre 1936 à novembre 1937.

Nature de l'affection	Cas traités	Guérisons	Amélior. nettes	Echec ou récive
1° Furunculose récente ..	56	53	1	2
2° Furunculose chronique.	90	73	»	17
3° Onyxis	5	3	1	1
4° Ecthyma	8	6	1	1
5° Hidrosadénite	4	3	»	1
6° Sycosis	3	2	»	1
7° Acné	21	2	11	8

En terminant ce chapitre, nous tenons à faire remarquer la triple coïncidence de la bénignité ou de l'absence de réaction, du degré relativement élevé de l'immunité acquise, et des résultats très satisfaisants obtenus chez les malades traités par l'anatoxine staphylococcique purifiée.

Ces résultats sont d'autant plus satisfaisants, que bon nombre de cas que nous avons eu à traiter au moyen de l'anatoxine staphylococcique purifiée avaient été soumis antérieurement, et sans succès à diverses thérapeutiques.

L'EMPLOI DE L'ANATOXINE PURIFIEE DANS LES OSTEOMYELITES, LES SEPTICEMIES, LES PYELONEPHRITES

Nous avons eu l'occasion de traiter par l'anastaphylotoxine purifiée, quelques cas de manifestations profondes du staphylocoque : ostéomyélites, septicémies, pyélonéphrites. Dans ces affections nous avons mené le traitement avec la plus grande prudence, pour éviter les réactions allergiques spécifiques, toujours à craindre.

Notre expérimentation, basée sur un nombre encore restreint de malades, ne nous permet pas de juger définitivement de l'efficacité de ce traitement.

Cependant, il nous paraît bien que dans ces cas, les résultats ne peuvent être comparés à ceux que nous avons obtenus dans le traitement des staphylococcies superficielles.

L'EMPLOI DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE PURIFIEE A TITRE PREVENTIF CHEZ L'HOMME

Certaines professions, prédisposent aux affections cutanées à staphylocoques. Cette constatation peut être faite bien souvent, par exemple : chez les bourreliers, les mineurs, les maraîchers, les cavaliers, les palefreniers, les cuisiniers.

La valeur immunisante de l'anatoxine purifiée ayant été démontrée, comme nous l'avons vu, d'abord expérimentalement chez l'animal, puis dans le traitement des affections à staphylocoques, il était intéressant de prévoir l'emploi de ce produit à titre préventif, en vaccination associée. L'indolence complète de l'injection qui est la règle, l'absence certaine des réactions, chez des individus sains, ne présentant pas le moindre état d'allergie spécifique, sont autant de facteurs qui devaient contribuer à faire accepter volontiers cette vaccination.

G. RAMON, Ch. GERNEZ, A. BOIVIN et R. RICHOU ont entrepris de rechercher chez l'homme sain, l'activité immunisante de l'anastaphylotoxine purifiée. Un certain nombre d'adultes d'âge et de sexes différents, et indemnes de staphylococcies apparentes, ont reçu à cinq jours d'intervalle des doses progressivement croissantes d'anastaphylotoxine purifiée ramenée au volume de l'anatoxine brute de départ et dont le titre correspondait à 10 unités anatoxiques.

Le protocole d'immunisation a été le suivant :

Le 9 novembre 0 cc. 5 d'anatoxine purifiée ;

le 14 novembre 1 cc. d'anatoxine purifiée ;

le 16 novembre 2 cc. d'anatoxine purifiée.

Des prises de sang ont été effectuées chez les sujets ainsi traités, immédiatement avant la première injection d'anatoxine, et 7 jours après la troisième et dernière injection, soit 17 jours

après le début de l'immunisation. Dans les sérums ainsi recueillis le taux d'antitoxine a été dosé, in vitro, par la méthode hémolytique et contrôlé dans certains cas par la méthode intradermique, chez l'animal.

Le tableau suivant, résume les résultats obtenus chez 15 des sujets soumis à l'immunisation anatoxique.

TABLEAU

Sujets traités	Taux antitoxique en unités internationales	
	Avant l'immunisation	Après l'immunisation
1° Femmes :		
62 ans, n° 152	0,75	6
68 ans, n° 153	0,75	3
71 ans, n° 154	0,75	12,5
56 ans, n° 155	0,35	50
68 ans, n° 156	1,5	17,5
25 ans, n° 157	0,35	2,5
55 ans, n° 159	0,75	6
16 ans, n° 160	1,5	8,5
2° Hommes :		
56 ans, n° 161	1,5	20
62 ans, n° 162	0,35	17,5
57 ans, n° 163	0,75	35
44 ans, n° 164	15	27
35 ans, n° 165	0,75	1,5
59 ans, n° 166	2,5	17,5
68 ans, n° 167	2,5	22,5

On peut constater que l'anatoxine a entraîné très rapidement, en une quinzaine de jours, une production d'antitoxine qui se révèle très abondante, chez la majorité des individus, puisqu'elle atteint un taux de 15 unités en moyenne.

Il est permis de penser que ces résultats engageront à utiliser l'anatoxine staphylococcique purifiée à titre préventif, suivant la méthode dite des « vaccinations associées ».

Nous rappellerons que G. RAMON et Chr. ZOELLER ont démontré en 1926 que l'association de vaccins renforce l'immunité conférée par chacun d'eux.

On voit l'intérêt que présenterait cette vaccination dans certaines collectivités où les vaccinations associées antitypho-paratyphoïdique, antidiphthérique, antitétanique sont déjà pratiquées, en particulier dans l'armée, où certains corps de cavalerie particulièrement frappés par la furonculose, ont chaque année, une bonne partie de leurs recrues rendue inapte à l'instruction, pendant un temps qui peut atteindre le quart de la durée du service militaire.

DISCUSSION SUR LE MECANISME DE L'IMMUNITE CONFEREES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

A la suite de l'application expérimentale de l'anatoxine staphylococcique purifiée, sur les animaux, puis, de l'application thérapeutique de ce produit, aux staphylococcies humaines, les résultats acquis, ont fourni un nouvel argument à l'hypothèse soutenue par G. RAMON, A. BOCAGE et leurs collaborateurs, sur le mécanisme de l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique.

Ces auteurs attribuent un rôle très important dans cette immunité, à la formation de l'antitoxine et à sa teneur dans le sang des sujets soumis au traitement anatoxique.

Cette conception a été discutée par certains auteurs qui, tout en reconnaissant la grande valeur thérapeutique de l'anatoxine pensent que l'antitoxine spécifique dont elle provoque la formation, ne joue qu'un rôle limité, sinon nul, dans le processus de guérison. D'après FORSSMAN le rôle principal est tenu par un anticorps « de nature indéterminée ».

Pour TZANCK, l'anastaphylotoxine agirait comme une « médication de choc » ; comme un « agent protéinothérapique » non rigoureusement spécifique. NELIS admet en dehors de l'immunité antitoxique, la possibilité de l'intervention de « substances protéiques aspécifiques » qui dans certains cas agiraient seules.

De l'avis de BRUYNOGHE l'anastaphylotoxine immuniserait contre l'infection staphylococcique notamment parce qu'elle contient de l'antigène microbien, et il envisage l'action d'anticorps antimicrobiens « anti-infectieux » (bactériotropine, ag-

après le début de l'immunisation. Dans les sérums ainsi recueillis le taux d'antitoxine a été dosé, in vitro, par la méthode hémolytique et contrôlé dans certains cas par la méthode intradermique, chez l'animal.

Le tableau suivant, résume les résultats obtenus chez 15 des sujets soumis à l'immunisation anatoxique.

TABLEAU

Sujets traités	Taux antitoxique en unités internationales	
	Avant l'immunisation	Après l'immunisation
1° Femmes :		
62 ans, n° 152	0,75	6
68 ans, n° 153	0,75	3
71 ans, n° 154	0,75	12,5
56 ans, n° 155	0,35	50
68 ans, n° 156	1,5	17,5
25 ans, n° 157	0,35	2,5
55 ans, n° 159	0,75	6
16 ans, n° 160	1,5	8,5
2° Hommes :		
56 ans, n° 161	1,5	20
62 ans, n° 162	0,35	17,5
57 ans, n° 163	0,75	35
44 ans, n° 164	15	27
35 ans, n° 165	0,75	1,5
59 ans, n° 166	2,5	17,5
68 ans, n° 167	2,5	22,5

On peut constater que l'anatoxine a entraîné très rapidement, en une quinzaine de jours, une production d'antitoxine qui se révèle très abondante, chez la majorité des individus, puisqu'elle atteint un taux de 15 unités en moyenne.

Il est permis de penser que ces résultats engageront à utiliser l'anatoxine staphylococcique purifiée à titre préventif, suivant la méthode dite des « vaccinations associées ».

Nous rappellerons que G. RAMON et Chr. ZOELLER ont démontré en 1926 que l'association de vaccins renforce l'immunité conférée par chacun d'eux.

On voit l'intérêt que présenterait cette vaccination dans certaines collectivités où les vaccinations associées antitypho-paratyphoïdique, antidiphthérique, antitétanique sont déjà pratiquées, en particulier dans l'armée, où certains corps de cavalerie particulièrement frappés par la furonculose, ont chaque année, une bonne partie de leurs recrues rendue inapte à l'instruction, pendant un temps qui peut atteindre le quart de la durée du service militaire.

DISCUSSION SUR LE MECANISME DE L'IMMUNITE CONFERE PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

A la suite de l'application expérimentale de l'anatoxine staphylococcique purifiée, sur les animaux, puis, de l'application thérapeutique de ce produit, aux staphylococcies humaines, les résultats acquis, ont fourni un nouvel argument à l'hypothèse soutenue par G. RAMON, A. BOCAGE et leurs collaborateurs, sur le mécanisme de l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique.

Ces auteurs attribuent un rôle très important dans cette immunité, à la formation de l'antitoxine et à sa teneur dans le sang des sujets soumis au traitement anatoxique.

Cette conception a été discutée par certains auteurs qui, tout en reconnaissant la grande valeur thérapeutique de l'anatoxine pensent que l'antitoxine spécifique dont elle provoque la formation, ne joue qu'un rôle limité, sinon nul, dans le processus de guérison. D'après FORSSMAN le rôle principal est tenu par un anticorps « de nature indéterminée ».

Pour TZANCK, l'anastaphylotoxine agirait comme une « médication de choc » ; comme un « agent protéinothérapique » non rigoureusement spécifique. NELIS admet en dehors de l'immunité antitoxique, la possibilité de l'intervention de « substances protéiques aspécifiques » qui dans certains cas agiraient seules.

De l'avis de BRUYNOGHE l'anastaphylotoxine immuniserait contre l'infection staphylococcique notamment parce qu'elle contient de l'antigène microbien, et il envisage l'action d'anticorps antimicrobiens « anti-infectieux » (bactériotropine, ag-

glutinines, bactériolysines). Selon BRUYNOGHE, le traitement quel qu'il soit bénéficie toujours de la protéinothérapie aspécifique.

R. DEBRÉ, H. BONNET, et S. THIEFFRY, bien qu'acceptant le rôle de l'immunité antitoxique ont souligné le manque de parallélisme constaté parfois entre le taux antitoxique du sérum et le résultat thérapeutique obtenu.

Dès l'abord, « il semble paradoxal de soutenir que l'antitoxine staphylococcique qui se montre capable de neutraliser *in vitro* comme *in vivo* la toxine staphylococcique dans ses diverses propriétés ne joue aucun rôle, ou seulement un rôle très effacé, dans la guérison des affections staphylococciques, affections qui sont précisément la conséquence de l'action toxoinfectieuse due au staphylocoque sur l'organisme du malade ». (G. RAMON et ses collaborateurs). D'autre part, comment les anticorps anti-infectieux pourraient-ils être facteurs de guérison alors qu'ils sont le plus souvent absents dans le sang des sujets traités par l'anatoxine ? En effet, BONNET, THIEFFRY, et MONTEFIORE chez les malades, CARLINFANTI chez les animaux soumis aux injections d'anastaphylotoxine, ont décelé l'existence d'anticorps déviant le complément vis-à-vis de la toxine ou de l'anatoxine mais très rarement vis-à-vis du germe lui-même.

Enfin la conception suivant laquelle l'anatoxithérapie agirait comme une protéinothérapie banale, non spécifique, comme une médication de choc, semble difficile à soutenir avec l'anastaphylotoxine purifiée. En effet, considérons les résultats thérapeutiques obtenus avec ce produit. Nous avons vu qu'ils sont au moins aussi satisfaisants que ceux fournis par le produit brut. Or, nous savons que l'anastaphylotoxine purifiée, ne renferme qu'un très faible pourcentage des albumines contenues dans le produit brut. La purification a éliminé les protéines non spécifiques émanant du milieu de culture, elle ne laisse au produit purifié que les protéines correspondant à l'antigène spécifique.

Comment les auteurs qui envisagent la nature protéinothérapique aspécifique du traitement anatoxique, peuvent-ils

concilier cette différence dans la teneur en matières protéïques des anatoxines brutes et purifiées, et la similitude de leurs résultats thérapeutiques ?

De plus, nous avons constaté que les réactions locales et générales sont exceptionnelles chez les malades traités par l'anatoxine staphylococcique purifiée. Comment rattacher la rareté, la discrétion des réactions, avec l'hypothèse d'une médication de choc, que certains auteurs ont fait de l'anatoxithérapie. Il faudrait admettre que ce soi-disant « choc » ne se traduit par aucun phénomène apparent. Ainsi donc, les résultats obtenus à la suite de l'application thérapeutique de l'anatoxine staphylococcique purifiée, fournissent une démonstration nouvelle à la thèse qui attribue à l'immunité antitoxique spécifique un rôle important dans l'anatoxithérapie.

Nous rappellerons à ce sujet, que dans une série d'expériences, G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHICH ont démontré que grâce à l'immunité antitoxique qui est conférée par l'anatoxine staphylococcique, les lapins offrent une résistance plus ou moins complète à l'infection par les staphylocoques virulents, laquelle entraîne rapidement la mort des lapins neufs, ou des lapins soumis aux injections de vaccin staphylococcique microbien. Cette immunité antitoxique, qu'elle soit d'ailleurs d'origine active, c'est-à-dire engendrée par l'anatoxine, ou passive, c'est-à-dire transmise par le sérum antistaphylococcique, s'oppose au développement de l'infection staphylococcique que l'on essaie de provoquer localement sous la peau de l'animal d'expérience. G. RAMON et ses collaborateurs ont en outre établi que la résistance générale ou locale des lapins vaccinés par l'anastaphylotoxine, est également et dans une certaine mesure, facteur du degré d'immunité antitoxique ainsi acquis. Mais si cette immunité antitoxique est un facteur important dans la résistance à l'infection provoquée chez l'animal, et dans la guérison des malades soumis au traitement anatoxique, il n'est pas le seul. Nous avons constaté, comme R. DEBRÉ, H. BONNET et S. THIEFFRY, que certains malades peuvent réceler à la suite du traitement anatoxique un taux élevé d'antitoxine alors que les manifestations staphylococciques, ou bien ne di-

minuent que lentement d'intensité, ou bien ne disparaissent pas complètement, ou bien encore, récidivent après une guérison transitoire. Chez d'autres sujets, la guérison est totale, définitive malgré la teneur relativement faible de leurs humeurs, en antitoxine. On ne saurait donc prétendre qu'il existe pour tous les malades soumis à l'anatoxithérapie, un taux parfaitement fixe d'antitoxine au-dessous duquel la guérison est impossible et au-dessus duquel elle doit invariablement survenir.

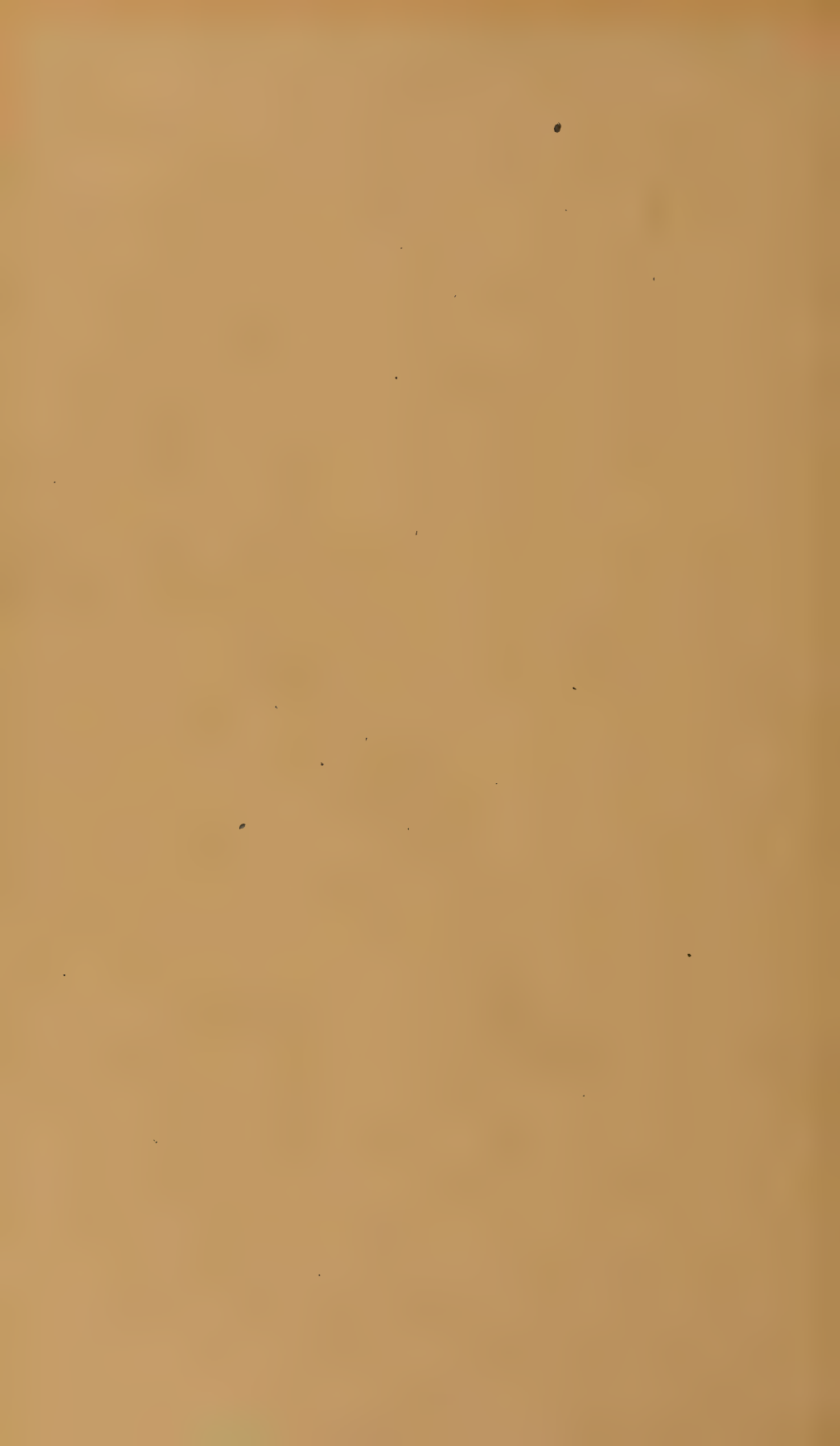
En effet, d'autres facteurs que l'on réunit sous l'appellation de « défense naturelle non spécifique » en particulier la phagocytose, appuient et complètent l'immunité antitoxique spécifique. Dès que l'immunité antitoxique atteint un degré suffisamment élevé chez le malade traité par l'anatoxine staphylococcique, la défense cellulaire, la phagocytose jusque là paralysées par la présence et par l'action de la toxine, (leucocidine) s'exercent à nouveau sans entrave et sous la protection de l'antitoxine, (antileucocidine) remplissent leur fonction habituelle ; elles entrent en action d'une part, pour atteindre les germes dans leur vitalité, et les faire disparaître, d'autre part, pour assurer la résorption des débris cellulaires et la réparation des tissus. Ce processus a été mis en évidence par les expériences et les examens histologiques pratiqués sur le lapin par A. DELAUNAY. Ainsi grâce à l'appui des moyens de défense non spécifiques dont elle permet le libre jeu, l'immunité antitoxique se montre donc indirectement antimicrobienne. Cependant cet appui peut lui faire défaut. La défense naturelle peut se trouver en effet amoindrie dans certains états pathologiques, la phagocytose peut être en déficience, et alors, l'organisme, malgré sa grande richesse en antitoxine staphylococcique n'arrive pas à triompher de l'infection. Chez d'autres sujets, une phagocytose légèrement défaillante et entravée par l'infection, est stimulée et libérée par la formation de l'immunité antitoxique. Mais, si on considère que cette immunité une fois acquise, ne demeure pas stable, qu'après avoir atteint un maximum, elle diminue plus ou moins rapidement, on se rend bien compte dans ces conditions, de la possibilité du retour des manifestations infectieuses du germe, des récidives qui survien-

ment, si l'organisme en profitant de cette phase d'immunité antitoxique n'a pu fortifier ses éléments de défense naturelle.

Enfin dans d'autres cas, les défenses normales de l'organisme, étant particulièrement vigoureuses on conçoit fort bien que la guérison puisse s'accomplir alors que la teneur en antitoxines, se montre relativement faible. C'est sans doute de cette dernière façon que s'explique la guérison qui survient « spontanément » ou qui est obtenue sous l'influence de médications non spécifiques, capables d'agir seulement sur les moyens naturels de défense pour les stimuler.

Dans les cas rebelles au traitement, divers facteurs peuvent donc intervenir pour favoriser l'infection, soit qu'ils diminuent comme nous venons de le dire l'activité leucocytaire, l'action des défenses naturelles, soit qu'ils entravent la formation et la production de l'antitoxine, soit enfin qu'ils atteignent tous les éléments de l'immunité à la fois.

Parmi ces facteurs il faut citer : certains états comme le diabète, l'azotémie, ou des troubles divers notamment des insuffisances hépatiques, des troubles endocriniens, et qui semblent intervenir plus spécialement dans la furonculose et surtout dans l'acné pustuleuse. Tous ces états créent ce qu'on a appelé d'une manière générale, « le terrain » qui intervient activement non seulement dans l'infection, mais aussi dans l'acquisition de l'immunité et dans la façon dont elle s'exerce.



CONCLUSIONS

I. — L'anatoxine staphylococcique peut être purifiée et concentrée, au moyen de l'acide trichloracétique suivant le procédé de A. BOIVIN.

II. — Ce procédé permet d'éliminer 99/100 des matières inactives et irritantes pour l'organisme, tout en récupérant jusqu'à 90 % du principe actif, l'antigène spécifique.

III. — La teneur du produit purifié, en unités antigènes, autrement dit sa concentration, peut être réglée très facilement, puisqu'il suffit de faire varier la dilution du précipité trichloracétique.

IV. — Ce procédé permet de préparer l'antigène purifié à une concentration optimale, d'une manière constante, quelle que soit la valeur antigène du produit brut dont on part. On sait que la valeur antigène du produit brut est parfois irrégulière, malgré des techniques de préparation identiques.

V. — Expérimentalement, appliquée aux animaux, l'anatoxine staphylococcique purifiée s'est montrée aussi active, que l'anatoxine brute de même valeur antigène.

VI. — Chez l'homme, l'injection d'anatoxine staphylococcique purifiée est, dans la grande majorité des cas, indolore. Débarrassée de la totalité des albumines non spécifiques émanant du milieu de culture, son emploi nous paraît indiqué chez les sujets pour lesquels on craint des réactions violentes; à la suite d'injections d'albumines étrangères quelconques.

VII. — Néanmoins, à la suite de l'injection de cet antigène, purifié, on peut voir survenir des réactions de nature allergique spécifique, chez les malades sensibilisés aux substances staphylococciques. Ces réactions sont exceptionnelles.

VIII. — Les résultats thérapeutiques fournis par l'anatoxine purifiée dans le traitement des affections staphylococciques externes, sont au moins aussi satisfaisants que ceux fournis par l'anatoxine brute. Le pourcentage des résultats favorables varie avec les affections traitées ; il va de 50 % dans le sycosis et l'onyxis par exemple, à 90 % environ dans la furonculose récente.

IX. — Les cas d'affections staphylococciques profondes, (ostéomyélites, pyélonéphrites, septicémies) que nous avons traités par l'anatoxine purifiée, ne sont pas encore assez nombreux pour que nous puissions juger de son efficacité. Les résultats paraissent variables et ne peuvent être comparés à ceux que nous avons obtenus dans le traitement des staphylococcies superficielles.

X. — L'emploi à titre préventif de l'anatoxine purifiée suivant le procédé des vaccinations associées, peut être envisagé dans les collectivités exposées aux staphylococcies cutanées, en particulier dans l'armée, étant donné l'indolence de l'injection, et l'absence de réaction chez l'individu sain.

XI. — Les résultats que nous avons obtenus avec l'anatoxine staphylococcique purifiée, nous ont permis de réfuter l'hypothèse des auteurs qui considèrent que l'anatoxithérapie agit comme une protéinothérapie aspécifique.

XII. — Au cours du traitement des malades que nous avons suivis à l'Hôpital Pasteur, nous avons pu constater comme l'avaient déjà montré G. RAMON, et A. BOCAGE, que l'immunité antitoxique conférée par l'anatoxithérapie est capitale, dans le processus de guérison. Mais d'autres facteurs sur lesquels ces auteurs avaient également attiré l'attention, tels que le « terrain », la vigueur des éléments naturels de défense (phagocytose) jouent aussi un rôle important dans l'évolution de l'affection.

Vu :

LE DOYEN,

TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AJO (C.). — Sur la valeur de la réaction de déviation du complément pour l'étude des anticorps staphylococciques, et des anticorps normaux en général. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 18, p. 276.
- BALSAMELLI (F.). — Action des toxines staphylococciques et dysentériques (Shiga) et des staphylocoques vivants, inoculés après leur enrobage dans la lanoline ou dans un mélange de cholestérine et d'huile d'olives. *Bollette Soc. Intern. Microb. Sez. Ital.*, 1935, t. VII, p. 203 et 283.
- BAECH (G.). — La furunculose et son traitement. *Gazette Méd. de France*, 1938, n° 1, p. 11.
- BESREDKA (A.). — Etude sur l'immunité locale. Staphylocoques. Cuti-vaccination et cuti-immunité. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 mai 1923, t. LXXXVIII, p. 1273-1274.
- BIANCHINI (O.). — Lesioni sperimentali da tossine tifiche e da tossine stafilococciche. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1936, t. XVI, p. 580.
- BIGGER (J.-W.). — The production of staphylococcal hemolysin with observations on its mode of action. *Journ. Path. Bact.*, 1933, t. XXXVI, p. 87.
- BIGGER (J.W.), BOLAND (C.-R.) and O'MEARA (R.-A.). — A new method of preparing staphylococcal hemolysin. *Journ. Path. Bact.*, 1927, t. XXX, p. 271.
- BLAIR (J.-E.) et HALLMAN (F.-A.). — Staphylococcal antihemolysin in osteomyelitis, and other staphylococcal infections. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1935, t. XXXIII, p. 382.
- Staphylococcal antihemolysin. Titers, following staphylococcal toxoid in chronic osteomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1936, t. XXXIV, p. 637.
- BLAIR (J.-E.). — Rationale of Toxoid Therapy in Staphylococcal Infections, with reference to serologic grouping of staphylococci. *Second Intern. Congress f. Microbiol., London 1936*, Abstracts of communications, p. 300.
- BOCAGE (A.) et MERCIER (P.). — Le traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine spécifique et son contrôle sérologique. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Stphiligr.*, 1935, n° 6.

- L'intradermo-réaction à la toxine staphylococcique chez l'homme. *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, t. CXXI, n° 10, p. 937.
- Innocuité de l'anatoxine staphylococcique et formule sanguine des vaccinés. *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 25, p. 1270.
- BOCAGE (A.) et DELAUNAY (A.). — L'anatoxine staphylococcique. *Gazette Médicale de Nantes*, mars 1937, n° 3, p. 107.
- BOCAGE (A.), MERCIER (P.) et DEFANCE (M.). — L'anatoxine staphylococcique purifiée dans le traitement des affections à staphylocoques. *Bull. Soc. Franç. Dermatol. et Syphiligr.*, 15 avril 1937, n° 4.
- BOIVIN (A.) et MESROBEANU (L.). — Recherches sur les antigènes somatiques, et sur les endotoxines des bactéries. (Considérations générales et exposé des techniques utilisées). *Revue d'Immunologie*, 1936, t. I, p. 553.
- Sur le comportement comparé des endotoxines et des exotoxines vis-à-vis de l'acide trichloracétique. *C. R. Acad. des Sciences*, 1936, t. CCIII, p. 284.
- BOIVIN (A.) et IZARD (Y.). — Méthode pour la purification à l'acide trichloracétique, des toxines et anatoxines diphtériques, tétaniques et staphylococciques. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 25.
- BONNET (H.) et THIEFFRY (S.). — Production de la toxine staphylococcique injectée dans le canal rachidien chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, n° 35, p. 866.
- Production de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXVIII, n° 11, p. 1062.
- BONNET (H.), THIEFFRY (S.) et MONTEFIORE (C.). — Réaction de fixation du complément dans les infections staphylococciques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXX, n° 39, p. 1058.
- Action du sérum antistaphylococcique dans l'infection staphylococcique expérimentale du lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 24, p. 1004.
- BRUYNOGHE (R.). — Rapport sur le travail manuscrit présenté par M. Nélis sous le titre de « Contribution à l'étude de l'anastaphylotoxine; résultats pratiques et mécanisme d'action de l'anastaphylotoxine ». *Bull. Acad. Roy. de Belgique*, 1937, t. II, p. 54.
- BRYCE (L.-M.) et BURNET (F.-M.). — Natural immunity to staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1932, t. XXXV, p. 183.
- BRYCE (L.-M.) et ROUNTREE (P.-M.). — The production of Toxin by staphylococci. *Journ. Path.*, 1936, t. XXXXIII, p. 173.
- BURKY (E.-L.). — Studies on cultures and broth filtrates of staphylococci I-IV. *Journ. Immun.*, 1933, t. XXIV, p. 93, and t. XXV, p. 419.

- Production in rabbit of hypersensitive reaction to lens, rabbit muscle and low ragweed extracts by action of staphylococcal toxin. *Journ. Allergy*, 1934, t. V, p. 466.
- BURNET (F.-M.). — The exotoxin of staphylococcus pyogenes aureus. *Journ. Path. Bact.*, 1929, t. XXXII, p. 717.
- The production of staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1930, t. XXXIII, p. 1.
- The interactions of staphylococcus toxin, anatoxin and antitoxin. *Journ. Path. Bact.*, 1931, t. XXXIV, p. 471.
- The flocculation reaction with staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1931, t. XXXIV, p. 759.
- BURNET (F.-M.) and FREEMAN (M.). — The process of formol detoxication. Experiments with purified staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1932, t. XXXV, p. 477.
- CALCINAI (M.). — Azioni leucocitarie e produzione di anticorpi. Nota 2 : Tossina e anatosina stafilococcica. *Bollet, dell' Institut Sierot. Milan*, 1936, n° 2, p. 87.
- CAMINITI (S.). — L'anatossivaccinazione nelle affezioni stafilococciche. *Att. e mem. d. Ac. med. lombarda. Sez di Chirurg.*, 1936, n° 5, p. 183.
- CARLINEANTI (E.). — Présence d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle et réaction dermique aux antigènes staphylococciques chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXX, n° 38, p. 942.
- Les anticorps déviant le complément en présence d'antigènes staphylococciques (toxine, anatoxine, germes) chez les animaux normaux et immunisés. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXX, n° 39, p. 1055.
- CAROLI (J) et BONS (G.). — Septicémie staphylococcique guérie par le sérum et l'anatoxine staphylococcique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1935, n° 26, p. 1396.
- CELAREK (J.) et FELGIN (Mlle B.). — Au sujet de la vaccinothérapie staphylococcique en connection avec la staphylotoxine. *Soc. Biol. Varsovie*, in *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 16, p. 137.
- CHIALE (G.-F.). — Fenomeni d'immunizzazione nella stafilamicosis cutanea *Giorn. ital. di dermat. et sif.*, 1934, t. LXXV, p. 1487.
- CHIATELLINO (A.) et ROVASINI (G.). — Ricerche sulla dissociazione negli stafilococchi. *Bollett. Is. sierot. Milan*, 1934, n° 10, p. 815.
- COMBIESCO (D.), ISTRATI (G.) et COMBIESCO (N.). — Recherche sur l'exotoxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIV, n° 30, p. 292.
- Sur les propriétés antihémolytiques et antinécrotiques d'un sérum antistaphylococcique préparé chez le cheval. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, n° 21, p. 626.

- COMBIESCO (D.), ISTRATI (G.), POP (A.), COMBIESCO (N.) et ILIESCO (M.). — Action du sérum antistaphylococcique dans l'infection staphylococcique expérimentale du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXI, n° 2, p. 177.
- COMBIESCO (D. et N.) et COVACEANU (C.). — Sur le mécanisme de l'action de l'anatoxine staphylococcique. *Ibid.*, 1937, t. CXXIV p. 485.
- COMBY (J.). — L'anatoxine staphylococcique. *Arch. Méd. Enfants*, t. XXXIX, n° 9, p. 601.
- CONNOR (J.-I.). — Staphylococcal infections of the skin and their treatment. *Brit. med. Journ.*, 1935, p. 1195.
- CONNOR (J.-I.) and MCKIE (M.). — A study of the antihaemolytic titer of man and animals following staphylococcal infection. *Journ. Path. Bact.*, 1933, t. XXXVII, p. 353.
- CONNOR (J.-I.) and MICKIE (M.). — Treatment of superficial staphylococcal infections by toxoid. *Brit. Jour. derm.*, 1934, t. XXXVI, p. 20.
- CORNBLEET (Th.) et RATTNER (H.). — Staphylococcus toxoid. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1934, t. CII, p. 1780.
- CROSNIER (R.). — Traitement de la staphylococcie. *Rev. Med.*, 1936, n° 3, p. 148.
- COULON (J.). — Sur le traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine staphylococcique. *Ann. Belges de Méd. Trop.*
- DEBRÉ (R.), LÉVY (P.-P.), CHALARD (L.) et BONNET (H.). — L'anatoxine staphylococcique. Son emploi dans un cas de staphylococcémie grave, à foyers multiples, terminé par la guérison. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, n° 25, p. 1334.
- DEBRÉ (R.), BONNET (H.) et THIEFFRY (S.). — L'anatoxine staphylococcique. *Paris Méd.*, 1936, n° 23, p. 494.
- LEVEUF (J.) et BONNET (H.). — A propos de l'anatoxine staphylococcique. *Acad. de Chirurg.*, 22 janvier 1936.
- DELAUNAY (A.). — L'exotoxine staphylococcique. *Gaz. Hôpit. Nantes*, 1936, n° 11.
- L'antitoxine staphylococcique. *Gaz. Med. Nantes* 1937, n° 8 et 9.
- De l'immunité antistaphylococcique. Etude expérimentale et histopathologique. *Thèse Fac. Med. Paris* 1938, et *Revue d'Immunologie*, 1938, n° 1.
- DESCAZEUX (J.) et RICHOU (R.). — Recherches sur l'immunité antistaphylococcique naturellement acquise chez différentes espèces animales. *Bull. Acad. Vétér. France*, 1935, t. VIII, n° 7.
- DJOURICHITCH (M.). — Sur la présence de staphylocoques toxigènes, et d'antitoxine staphylococcique chez le cobaye neuf. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, n° 21, p. 609.
- La réaction locale provoquée par l'inoculation de staphylocoques chez le cobaye neuf et le cobaye vacciné au moyen de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, n° 25, p. 1168.

- DOLMAN (C.-E.). — Pathogenic and antegenic properties of staphylococcus toxin. *Canad. Publ. Heal.* 1932, p. 125.
- The relations ship between the hemolytic and toxigenic properties of staphylococcus cultures. *Trans. Roy. Soc. Canad.* 1932, t. XXVI, p. 309.
 - Treatment of localised staphylococci infections with staphylococcus toxoid. *Journ. Amer. med. Ass.* 1933 t. C, p. 1007.
 - Ingestion of staphylococcus exotoxin by human volunteers. *Journ. Infect. Diseases.* 1934, t. LV, p. 172.
 - Clinical uses of staphylococcus toxoid. *The Lancet* 1935, t. CCXXVIII, p. 306.
- DOLMAN (C.-E.) et KITCHING (J.-S.). — Test for innocuity and antigenic potency of staphylococcus toxoid. *Journ. Path. Bact.* 1935, t. XXXXI, p. 137.
- DU CASTEL (J.). — A propos des staphylococcies cutanées. *Arch. Hospital.* 1934, p. 49.
- DUMAS (J.). — Etudes sur les staphylocoques dorés. *Ann. Inst. Pasteur* 1914, t. XXVIII, p. 213.
- EHRICH (W.) et WOHLRAB (R.). — Reaktionem des Gefässhindege-
wes nach intravenösen Staphylokokken Infektionen. *Beitr.
z. allg. parth.* 1934, t. LXXXIII, p. 321.
- EICHHORN (E.) et RICHOU (R.). — Recherches sur les vaccinations as-
sociées (antitétanique et antistaphylococcique). *C. R. Soc. de
biol.* 1936, t. CXXI, n° 4, p. 309.
- FIESSINGER (N.). — Les ferments des leucocytes en physiologie, pa-
thologie et thérapeutique générales. 1923, Masson et Cie. édi-
teurs.
- Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme. 1934, Masson et Cie éditeurs.
- FLAUM (A.) et FORSSMAN (J.). — Studies in staphylococci. Experi-
mental investigations of staphylolysin. *Acta. Pat. et Microb.
Scand.* 1936, t. XIII, p. 263.
- FLEMING (A.) et MACLEAN (I.-H.). — On the use of staphylococcus
antitoxin toxoid and vaccine. *Sec. Intern. Congress. f. Mi-
crob. London*, 1936, *Abstracts of comm.* p. 301.
- FORSSMAN (J.). — Staphylolysinstudien II et III. *Acta Path. et Mi-
crob. Scand.* 1934 t. II, p. 214 et 452.
- Studies in staphylococci IV. Staphylococcus immunity. *Acta. Path. microb. Scand.* 1935, t. XII, p. 530.
 - Studies in staphylococci IX. On the mechanism in staphy-
lococcal infection and immunity. *Acta. Path. Microb. Scand.*
1936, t. XIII, p. 453, 459, 486 ; et 1937, t. XIV, p. 468, 477.
 - Immunity against staphylococci. *Inter. Congress. f. Microb.
London* 1936. Abstracts of comm. p. 300.

- Über die Ursachen der Staphylokokken Immunity. *Acta. Path. et Microb. Scand.* 1936, suppl. 26, p. 116.
- Staphylokokkenstudien X — Verbreitung der Staphylokokken in Kaninchen nach intravenösen Injectionen von Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitäts f.*, 1^{er} septembre 1937, t. LXXXI, p. 165.
- FRANCO (E.). — L'anatossina stafilococcica. *Giorn. Batt. Immun.* 1936, t. XVII, p. 95.
- GALANSINO (D.). — Ricerche sperimentali sulla localizzazione elettiva dello stafilococco. *Giorn. Batt. e Immun.* 1933, t. V, p. 945.
- GATE (J.), CUILLERET (P.) et CHANTAL (G.). — L'anatoxine staphylococcique. A propos de 18 cas traités à l'Ambulance de l'Antiquaille. *Journ. Med. Lyon*, 1936, n° 393, p. 381.
- GENGOU (O.). — Contribution à l'étude de l'action du staphylocoque sur le plasma oxalaté et sur le fibrinogène. *Ann. Inst. Pasteur.* 1933 t. LI, p. 14.
- Nouvelle contribution à l'étude des propriétés cytolytiques et toxiques des cultures staphylococciques. *Arch. Intern. Med. Exper.* 1935, t. IX, p. 413.
- De l'action des sécrétions staphylococciques sur les hémato blastes. Leur rôle dans la production des thrombi post-opératoires. *Ann. Inst. Pasteur.* 1935, t. LIV, p. 428.
- GILCHRIST (J.) et WILSON (M.-J.). — Staphylococci infections in diabetes mellitus, with special reference to use of toxoid. *Journ. Canad. Med. Assoc.* 1934, t. XXX, p. 353.
- GLENNY (A.-T.) et WALPOLE (G.-S.). — Detection and concentration of antigens by ultra-filtration pressure dialysis with special reference to diphtheria and tetanos toxin. *Biochem. Jour.* 1915, t. IX, p. 298 et 308.
- GLENNY et STEVENS (M.). — Staphylococcus toxins and antitoxins. *Journ. Path. Bact.* 1935, t. XXXX, p. 201.
- GOADBY (K.). — The antigenic properties of different fractions of staphylococcus. *Journ. Path. Bact.* 1932, t. XXXV, p. 657.
- GOMEZ (J.-M.), DE CISNEROS et URGIOITI (Y.-L.-O.). — Estudio critico y experimental de la toxina y anatoxina estafilococcica. *Arch. de Med. Chir. y Esp.* 1935, n° 729, p. 195.
- La anatoxina estafilococcica; su valor terapeutico y naturaleza de la inmunidad que determina. *Arch. de Med. Cir. y especial*, avril 1936, t. XXXIX, p. 265.
- GOMEZ (J.-M.) et CABRERO GOMEZ (F.). — Natureleza de la inmunidad antiestafilococcica. *Revista Ibero* 1936, n° 1.
- GRAZIA DI (A.). — Effetti della reiniezione di germi sulla batteriemia stafilococcica sperimentale. *Giorn. Batt.* 1936, t. LII, p. 52.

- GROSS (H.). — Ueber Bildung und Nachweis des Staphylokokken toxins. *Zeits. f. Hyg.* 1929, t. CIX, p. 479.
- Das Filtrathämolysin der Staphylokokken. *Zblatt. f. Bakter.* 1931 t. CXXIII, p. 212.
- Das Toxin des Staphylococcus pyogenes aureus. *Klin. Wochschr.* 1932, n° 35.
- Ueber die Brauchbarkeit und den diagnostischen Wert der Antistaphylolysin. *Klin. Wochschr.* 1933, t. XII, p. 907.
- Die Wertbestimmungsmethoden des antitoxischen Staphylokokken-serums. *Zeit. f. Immun. Exper. Therap.* 1933, t. LXXIX, p. 163.
- Das Staphylokokken Anatoxin. *Klin. Woch.* 1937, p. 713-714.
- HERTERT (L.) et CLINE (J.). — A technic for the estimation of the antistaphylolysin content of human sera. *Journ. Bact.* 1936, t. XXXI, p. 106.
- HOLM (A.), ANDERSON (J.-F.) et LEONARD (G.-F.). — Combined staphylococcal endo and exoantigen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1936, t. XXXIV, p. 502.
- HOLT (Lewis-B.). — The purification of staphylococcus toxoid. *The Brit. Journ. of experimental Path.* 1936, vol. XVII, p. 318-323.
- HOPKINS (H.-H.) et BURKY (E.-L.). — Increased reactivity of skin to staphylococcal toxin in patients with lupus erythematosus. *Arch. Derm. Syphig.* 1936, t. XXXIII, p. 1060.
- HUGHES (T.-P.). — Growth requirement of staphylococci. *Journ. of Bact.* 23, 437.
- JAMIESON (W.-A.) et POWELL (H.-M.). — Immunology of staphylococcus toxin. *Amer. Journ. Hyg.* 1934, t. XXIX, p. 246.
- JULIANELLE (L.-A.) et WIEGHARD (C.-W.). — The immunological specificity of staphylococci. *Journ. Exper. Med.* 1935, t. LXII, n° 1, p. 11, 23, et 31.
- KINDEL (D.-J.) et COSTELLO (M.-J.). — Staphylococcus toxoid in the treatment of pustular dermatoses. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1934, t. CII, p. 1287.
- KITCHING (J.S.) et FARRELL (L.-N.). — Staphylococcal immunity. *Amer Journ. Hyg.* 1936, t. XXIV, p. 268.
- KISSIN et BRONSTEIN. — Zur Frage der Bildung der anatoxin. *Zeit. f. Immunitäts. forsch. u exper. Therap.* 1928, t. LVI, p. 11-23-28.
- KLABER (R.). — Specific and non specific treatment of boils : results by staphylococcal toxoid. *The Lancet* 1936, t. CCXXXI, p. 784.
- KNIGHT (B.-C.-J.-G.). — Essential growth factor for staphylococcus aureus. *Brit. Journ. exper. Path* t. XVI, p. 315-326.

- KOBAK (J.) et PILOT (J.). — Skin reactivity of mothers and infants to staphylococcus aureus filtrate and vaccine. *Proc. Soc. Exper. Biol. a med.* 1931, t. XXVIII, p. 584.
- KOMKOWA (O.) et LAWROWA (A.). — La toxine staphylococcique. *Journ. Microb. epid. et Immun.* 1935, t. XIV, p. 26, (en russe); *Analyse in Bullet Inst. Pasteur* 1936, n° 15, p. 765.
- LEONARD (G.-F.) et HOLM (A.). — A method for the production of staphylococcus toxin and toxoid. *Journ. Bact.* 1935, t. XXIV, p. 45.
- LINDERSTROM-LANG (K.) et SCHMIDT (S.). — Sur la purification de la toxine diphtérique. *C. R. Soc. de Biol.* 1930, t. CHII, p. 620.
- LUCCIONI (F.) et BLANCHARD (J.). — Sur l'action de l'anatoxine staphylococcique de RAMON dans un cas de staphylococcémie à forme grave. *Marseille Med.* 1936, n° 15, p. 734.
- MAGRASSI (F.). — L'immunità locale tissulare cellulare. *Istitut. Sieroterap. Milan* 1935.
- MALLORY (T.) et MARBLE (A.). — Locale immunization of rabbits to cutaneous infection with staphylococcus aureus. *Journ. Exp. Med.* 1925, t. XXXXII, p. 465.
- MARTELLI (C.). — La vaccinoterapia con l'anastafilotossina. *Rinas-cenz, Med.* 1935, n° 15 p. 341.
- MERCIER (P.) et ROUESSE (G.). — L'anatoxine staphylococcique dans le traitement de la furonculose et autres staphylococcies cutanées. *Arch. Med. Angers*, 1936, n° 4 p. 49.
- MERCIER (P.). — L'anatoxine staphylococcique et le traitement des affections à staphylocoques. (Etude clinique et immologique). *Thèse Paris* 1937.
- Rôle de l'antitoxine spécifique sur l'évolution des lésions locales provoquées par l'inoculation de staphylocoques *C. R. Soc. de Biol.* 1937, t. CXXVI, p. 228.
- MINETT (F.-C.). — Staphylococci from animals in particular reference to toxin production. *Journ. Path. Bact.* 1936, t. XXXXII, p. 247.
- MURRAY (D.-S.). — Staphylococcus toxoid *The Lancet* 1935, 9 février, p. 303.
- NEISSER et WECHSBERG. — Ueber das Staphylotoxin. *Zeits. f. Hyg.* 1901, t. 36, p. 299.
- NELIS (P.). — Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, t. 113, n° 17, p. 7.
- Action de certains corps chimiques sur la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, t. CXIV, n° 32, p. 598.
- Production expérimentale de paralysies périphériques par la toxine staphylococcique *C. R. Soc. de Biol.* 1934, t. CXVII, n° 34, p. 756.

- Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1934, t. LII, p. 597.
- L'immunité antitoxique staphylococcique. *Revue d'Immunologie*, mars 1935, t. I, n° 2 p. 152.
- Action du sérum antistaphylococcique sur les paralysies staphylococciques expérimentales du lapin. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXVIII, n° 3, p. 212.
- Infection expérimentale et immunité antitoxique staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXVIII, n° 14, p. 1384.
- La vaccinothérapie par l'anastaphylotoxine. *Presse Med.* 1935, 17 juillet, n° 57.
- Nouveau milieu de culture pour la production de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, t. CXXI, n° 8 p. 724.
- Sur l'existence d'une paratoxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, t. CXXI, n° 9, p. 808.
- Essai comparatif de production d'antitoxine staphylococcique au moyen de deux anatoxines de pouvoir antigène très différent. *C. R. Soc. de Biol.* 1937, n° 15, p. 128.
- NELIS (P.) et BONNET (H.). — Mécanisme d'action de la toxine staphylococcique injectée dans le canal rachidien (région sous-occipitale) du lapin. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXVIII, n° 2 p. 136.
- NELIS (P.) et BOUCKAERT. — Action cardiaque de la toxine staphylococcique chez le lapin et chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, t. CXIII, n° 26, p. 1157.
- NELIS (P.) et PICARD (E.). — Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. Etude anatomo-pathologique des lésions aiguës provoquées par ce poison. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, t. CXIII, n° 28, p. 1331.
- Sur la toxicité de certains mélanges neutres, toxine, antitoxine staphylococciques. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXX, n° 34, p. 610.
- NELIS (P.) et MUNTER (de F.). — L'anastaphylotoxine dans le traitement de la furonculose. *Rev. Belge des Sc. Med.* 1935, n° 6, p. 482.
- NELIS (P.) et PONCELET. — L'antitoxine staphylococcique naturelle chez l'homme. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXVIII, n° 4 p. 312.
- NELIS (P) et WEERDT (de W.). — L'influence de la toxine staphylococcique sur la formule sanguine du lapin. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXX, n° 32, p. 394.
- L'influence de l'anatoxine staphylococcique sur la formule sanguine du lapin. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, t. CXXIII, n° 29, p. 459.

- NICOLLE (M.) et CESARI. — Etudes sur les staphylocoques dorés. *Ann. Inst. Pasteur* 1914, t. XXVIII, p. 219.
- PANNEQUIN (Ch.). — Contribution à l'étude de la vaccination par l'anatoxine staphylococcique. *Thèse Doct. Med. Lille*, 1937.
- PANTON (P.-N.) et VALENTINE (F.-C.). — Staphylococcal Toxin. *The Lancet* 1932, t. I, p. 506.
- Staphylococcal infection. *The Lancet* 1932, 5 novembre p. 1019.
- PANTON (P.-N.) VALENTINE (F.-C.) et DIX (V.). — Staphylococcal infection and antitoxin treatment. *The Lancet* 1931, t. CCXXI, p. 1181.
- PARISH (H.-J.), O'MEARA (R.), CLARK (W.-H.). — The clinical investigation of staphylococcal toxin, toxoid and antitoxin. *The Lancet* 1934, t. CCXXVI, p. 1054.
- PARISH (H.-J.), CLARK (W.-H.). — Staphylococcal toxin and antitoxin. *Journ. Path. a Bacter* 1931, t. XXXIV, p. 593. 1932, t. XXXV, p. 251.
- PARKER (J.) et BANZHAF (E.). — Production of staphylococcus antitoxin in horses. *Journ. of Immunol.* 1927, t. XIII p. 215.
- The production of an exotoxin by certain strains of staphylococcus aureus. *Journ. of Exp. Med.* 1924, t. XXXX, p. 761.
- PARKER (J.), HOPKINS (J.), GUNTHER (A.). — Further studies on the production of staphylococcus aureus toxin. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.* 1925, t. XXIII, p. 344.
- PARKER (J.) et GUNTHER (A.). — Differentiation between certain toxic properties of filtrates of hémolytic staphylococcus aureus. *Journ. Exper. Med.* 1931, t. LIV, p. 315.
- PIKE (R.-M.). — The depression of phagocytosis products of staphylococci. *Journ. Immunol.* 1934, t. XXVI, p. 69.
- PODETTI (V.). — Equilibri delle difese immunitarie d'ell'organismo. Infezione sperimentale da stafilococco nel coniglio sotto narcosi da cloroformio. *Giorn. Batt. e Immun.* 1934, n° 2 p. 250.
- RAIGA (G.). — Essai de synthèse des travaux parus sur l'anatoxithérapie staphylococcique. *Gazette Medicale de France* 1938, n° 1, p. 19.
- RAMON (G.). — Sur la production de la toxine et de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, t. CXXI, n° 5 p. 375.
- Les antitoxines diphtériques, tétaniques, staphylococciques dans leurs applications. Les vaccinations associées. Renseignements pratiques. *Echo Medical du Nord*, n° spécial, 31 mai, 1936.

- RAMON (G.) et NELIS (P.). — L'immunisation antistaphylococcique au moyen de l'anastaphylotoxine. *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. CXVI, n° 27, p. 1250.
- RAMON (G.) et BONNET (H.). — Sur la floculation dans les mélanges de toxine staphylococcique et de sérum spécifique, son aspect, ses caractéristiques, sa signification. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, n° 23, p. 787.
- RAMON (G.), BONNET (H.), NELIS (P.), RICHOU (R.), et THIEFFRY (S.). — Sur une méthode d'évaluation du pouvoir antigène de la toxine staphylococcique par la floculation spécifique. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. CXIX, n° 23, p. 790.
- RAMON (G.), NELIS (P.), et RICHOU (R.). — Production de l'immunité chez le lapin au moyen d'intillations de toxine staphylococcique dans le sac conjonctival ; nature de cette immunité. *C. R. Soc. de Biol.* 1935, t. CXVIII, n° 8 p. 738.
- Sur la neutralité du mélange floculant toxine-antitoxine staphylococciques. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. CXIX, n° 27, p. 1306.
- RAMON (G.), BOGAGE (A.), RICHOU (R.) MERCIER (P.). — L'anatoxine staphylococcique et son emploi dans le traitement spécifique de certaines affections dues au staphylocoque. *Presse Med.* 17 juillet 1935, n° 57.
- L'anatoxine staphylococcique dans le traitement des affections dues au staphylocoque. *Press. Med.* 1^{er} février 1936, n° 10 et 15.
- Etude sérologique et clinique de l'immunité dans l'anatoxithérapie staphylococcique. Résultats. Conséquences. *Rev. d'Immunologie* 1936, t. II, n° 6, p. 551.
- RAMON (G.), BERTHELOT (A.) et Mlle AMOUREUX (G.). — Sur un nouveau milieu de culture pour la production de la toxine staphylococcique. *C. R. Acad. Sc.* 1936, t. CII, p. 515.
- RAMON (G.), RICHOU (R.). — Du pouvoir antigène de la toxine et de l'anatoxine staphylococcique. Sa résistance à la chaleur. *C. R. Soc. Biol.* 1935, n° 31, p. 290.
- Sur le dosage de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 5, p. 379.
- Sur le contrôle de l'innocuité et sur le dosage de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 6, p. 517.
- L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez le cobaye et chez le lapin, suivant leur provenance, leur habitat, leur race, conséquences théoriques et pratiques. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 7, p. 621.

- Réactions de certains lapins à des mélanges neutres de toxine et d'antitoxine staphylococciques ; phénomènes d'hy-persensibilité naturellement acquise. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 11, p. 1064.
- RAMON (G.) RICHOU (R.) DESCAZEUX (J.). — Sur la présence d'anti-toxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. CXIX, n° 25, p. 1070.
- L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales. *Rev. d'Imm.* 1935, t. I, n° 5 p. 401.
- RAMON (G.), BONNET (H.) NELIS (P.) RICHOU (R.). — Sur la produc-tion du sérum antistaphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 24, p. 1002.
- RAMON (G.), Mlle ERBER, et RICHOU (R.). — Sur la présence simul-tanée d'antitoxine staphylococcique et d'antitoxine diphté-rique d'origine naturelle chez le singe. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 4, p. 285.
- RAMON (G.), RICHOU (R.), DJOURICHITCH (M.). — Sur l'influence des conditions de vie dans l'acquisition de l'immunité antistaphy-lococcique chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 15, p. 1559.
- Nouvelles recherches sur l'immunité antistaphylococci-que naturellement acquise chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, n° 21, p. 606.
- Du rôle de l'infection staphylococcique et de la contagion dans l'acquisition de l'immunité antitoxique spécifique. Dé-monstration expérimentale. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, n° 21, p. 611.
- Sur l'immunité antistaphylococcique provoquée par l'ana-toxine staphylococcique et différents antigènes, vis-à-vis de l'infection expérimentale par le staphylocoque. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, n° 25, p. 1164.
- Sur l'immunité antistaphylococcique naturelle chez le co-baye et chez le lapin. Etude expérimentale. *Rev. Immunolog.* 1936, t. II, n° 5, p. 482.
- Sur le mécanisme de l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique à l'égard de l'infection par le staphyloco-que virulent. Démonstration expérimentale. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, n° 25, p. 1164, et 2° *Congr. Microb. Londres* 1936.
- RAMON (G.) RICHOU (R.) NICOL (L.) LUPU (A.). — Etude de diverses immunités antitoxiques d'origine naturelle chez le cheval. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, n° 6, p. 521.

- RAMON (G.), GERNEZ (Ch.), RICHOU (R.) PANNEQUIN (Chr.). — Recherches sur le développement de l'immunité antitoxique et sur les conditions optima de l'immunisation dans l'anatoxithérapie staphylococcique chez l'homme. *Rev. Immunolog.* 1936, t. II, n° 6, p. 566.
- RAMON (G.), BOIVIN (A.), RICHOU (R.). — Sur les propriétés flocculantes et immunisantes des anatoxines purifiées par précipitation à l'acide trichloracétique. *C. R. Acad. Sc.* 1936, t. CCIII, p. 634.
- RAMON (G.) et RICHOU (R.). — Sur l'immunisation expérimentale au moyen de staphylocoques vivants et pathogènes. *C. R. Soc. Biol.* 1937, n° 22, p. 792.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et DJOURLICHITZ (M.). — Influence de l'immunité antistaphylococcique naturelle sur le développement de l'immunité artificiellement provoquée par l'anatoxine spécifique. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, n° 3, p. 200.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et STAUB (A.). — L'immunisation au moyen de microbes vivants : Bacille diphtérique, staphylocoques, Bactéridie charbonneuse, additionnés de substances adjuvantes. *Rev. d'Immunolog.*, 1937, t. III, n° 25, p. 389.
- RAMON (G.), RICHOU (R.), ROUCHDI (M.). — Valeur antigène intrinsèque et activité immunisante de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.* 1937, n° 25, p. 970.
- Sur la production de l'antitoxine staphylococcique chez le cheval. Influence de l'état d'immunité naturelle et du rapprochement des injections d'antigène. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, n° 4, p. 315.
- RAMON (G.), BOIVIN (A.), RICHOU (R.). — L'anastaphylotoxine purifiée par l'acide trichloracétique et la production d'antitoxique staphylococcique chez l'animal. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIV, p. 88.
- RAMON (G.), GERNEZ (Ch.), BOIVIN (A.), RICHOU (R.). — L'activité immunisante de l'anatoxine staphylococcique purifiée par l'acide trichloracétique employée à titre préventif chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 90.
- RAMON (G.), BOCAGE (A.), MERCIER (P.), RICHOU (R.). — A propos de l'anatoxine staphylococcique purifiée par l'acide trichloracétique et de ses propriétés immunisantes et thérapeutiques chez les malades atteints de staphylococcies cutanées. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, n° 2, p. 93.
- RAMON (G.), BOCAGE (A.), BOIVIN (A.), MERCIER (P.), RICHOU (R.), DEFANCE (M.). — L'anatoxithérapie spécifique des affections à staphylocoques. *Presse Médicale*, n° 48-50, juin 1937.
- RENZ (S. DE). — Action de l'autolysat leucocytaire sur le pouvoir antigène de l'anatoxine staphylococcique. *Bollet. Soc. Intern. di Microb. Sez. Ital.*, t. VII, p. 369.

- Rapport de la commission chargée d'examiner le mémoire présenté par NELIS P. et intitulé : Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique et de ses dérivés, antitoxine, et analoxine staphylococciques. *Bullet. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1935, t. XV, p. 508.
- RICHOU (R.). — Antitoxine d'origine naturelle chez le rat, la poule et le pigeon. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXIII, p. 741.
- Les variations de l'immunité et de la production d'antitoxine spécifique chez deux groupes de lapins traités par les mêmes échantillons d'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXVIII, p. 506.
- RICHOU (R.), MERCIER (P.). — La courbe d'antitoxine staphylococcique chez les lapins immunisés au moyen de l'anatoxine spécifique. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, n° 10, p. 898.
- Rapprochement des injections d'anatoxine staphylococcique et développement de l'immunité antitoxique chez le lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, 1937, n° 3, p. 202.
- RIGDON (R.-H.). — Early lesions following intravenous administration of filtrable toxin; study on dog and rabbit. *Arch. Path.*, 1935, t. XX, p. 201.
- A study of immunity to staphylococcal toxin in the albino rat. *Journ. lab. a. clin.*, 1937, t. XXII, p. 1141.
- Staphylococci immunity; resume of experimental and clinical studies. *Arch. of Path.*, 1937, t. XXIV, p. 233.
- ROUX et YERSIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie. *Annales Inst. Pasteur*, 1889, t. III, p. 284.
- SANCHEZ COSIVA (J.) et ALISEDO. — Sobre la anatoxina estafilococica. *Actas Dermosifiligr.*, 1936, n° 6.
- SAUVÉ (L.). — L'anatoxine staphylococcique en chirurgie. *Echos de la Méd.*, 1936.
- L'anatoxine staphylococcique en chirurgie. *Acad. de Chirurg.*, 22 janvier 1936.
- SCHMIDT (S.) et KJAER (K.). — Sur la purification de la toxine diphtérique par précipitation au moyen d'un acide. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIII, p. 1307.
- SCHMIDT (S.) et HANSEN (A.). — Sur la purification de la toxine et de l'anatoxine diphtériques par adsorption combinée avec de l'hydrate d'aluminium et du charbon animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIII, p. 1305.
- SIMITCH (T.-V.) et MRCEVITCH (S.). — L'immunité locale et la vaccination antistaphylococcique par voie cutanée. *Revue d'Immunologie*, septembre 1937, t. III, p. 463.
- SCHWARTZ (J.). — Action de l'huile d'œillette et de l'huile cholestérinée sur la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, n° 24, p. 1006.

- SEIFFERT (W.). — Das Staphylotoxin. *Zentralbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1935, t. CXXXV, p. 99.
- SÈZE (S. DE). — L'anatoxine staphylococcique. *Rev. Méd. Franç.*, 1936, n° 5, p. 419.
- SMITH, LLEWELLYN (M.). — The essay of antigens with special references to staphylococcus toxoid. *Journ. Path. a. Bact.*, 1936, t. XXXXII, p. 227.
- SMITH (J.-F.). — Factor of immunity in furunculosis. *Brit. Journ. Derm.*, 1936, t. XXXXVIII, p. 84.
- STOOKEY (P.-F.) et SCARPELLINO (L.-A.). — Dermonecrotic properties of staphylococcus filtrates. *South. Med. Journ.*, 1935, t. XXVIII, p. 188.
- THIEFFRY (S.). — La toxine staphylococcique. *Thèse Fac. de Méd., Paris*, 1937.
- TOOD (E.-W.). — A comparative serological study of streptolysins derived from human infections with notes on pneumococcal haemolysin, tetanolysin and staphylococcus toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1934, t. XXXIX, p. 299.
- TOOMEY (J.-A.) et FREEDLANDER (S.). — Further experiences with non specific local cutaneous immunity to staphylococcus aureus. *Journ. Exp. Med.*, 1931, t. LIII, p. 363.
- TRAVASSOS (J.). — Sur l'action de la toxine staphylococcique inoculée directement dans le cerveau du cobaye et du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, n° 30, p. 369.
- Sur une nouvelle méthode de dosage de l'antitoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, n° 30, p. 371.
- Pouvoir antigénique et propriétés de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, n° 33, p. 717 ; *Mém. Institut Butantan Sao Paulo*, Brésil, décembre 1934.
- TZANCK (A.), KLOTZ (H.-P.), NEGREANU (Al.). — Contribution à l'étude des staphylococcies cutanées par l'anatoxine. Résultats, accidents, posologie. *Bullet. Soc. Méd. Hôpit.*, Paris 1936, n° 8, p. 352.
- Etude comparée des résultats cliniques et sérologiques au cours du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit.*, Paris, 1936, n° 8, p. 355.
- Le mécanisme de la vaccinothérapie antistaphylococcique par l'anatoxine. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit.*, Paris, 1936, n° 9, p. 396.
- VALENTINE (F.-C.). — Further observations on the role of the toxin in staphylococcal infection. *The Lancet*, 7 mars 1936, p. 526.
- WATSON (A.) et WALLACE. — Diptheria toxin production on Douglas medium. *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, 1923, t. XXVI, p. 447.

WHITBY (L.-E.-H.). — The modern treatment of staphylococcal and pneumococcal infections. *The Lancet*, 1934, t. II, p. 779.

— The treatment of staphylococcal skin lesions with toxoid. *The Lancet*, 1936, p. 1454.

WRIGHT (J.). — Staphylococcal leucocidin and antileucocidin. *Lancet*, 1936, 2 mai, p. 1002.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères





